

TESIS DOCTORAL

DINAMICA DE LA REPARACION CERVICAL UTERINA
CON ESPECIAL ATENCION A SU ULTRAESTRUCTURA

Autor:

RICARDO JOSE OROZCO BARAHONA.

Dirigida por:

PROF. DR. D. MANUEL ESCUDERO FERNANDEZ.

Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

DR. D. VICENTE FURIO BACETE.

Profesor Asociado del Departamento de Anatomía Patológica (Cátedra Profª. J. Fariña). Facultad de Medicina de la U.C.M.

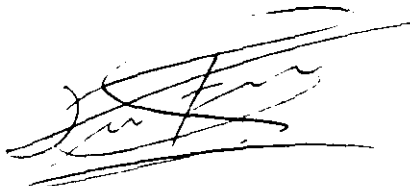
Madrid, Febrero de 1993.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

DON MANUEL ESCUDERO FERNANDEZ, CATEDRATICO-DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE Y D. VICENTE FURIO BACETE PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNVIERSIDAD COMPLUTENSE,

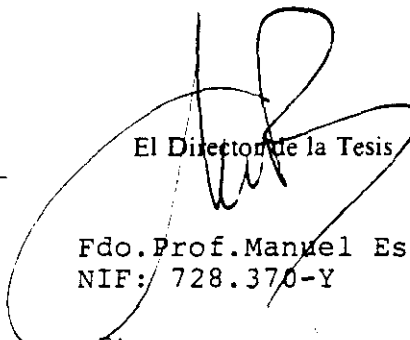
CERTIFICAN: Que el trabajo titulado "DINAMICA DE LA REPARACION CERVICAL UTERINA CON ESPECIAL ATENCION A SU ULTRAESTRUCTURA" ha sido realizado bajo la dirección del Prof. M. Escudero y Prof. y Prof. V. Furió y reúne las condiciones necesarias para optar al Grado de Doctor.

V.º B.º
EL TUTOR (2)



Fdo. Prof. Vicente Furió
NIF: 51562232-G

El Director de la Tesis



Fdo. Prof. Manuel Escudero
NIF: 728.370-Y

19/I/93 (fecha y firma)

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

REUNIDA LA COMISION PERMANENTE DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA , ACUERDA INFORMAR FAVORABLEMENTE LA PRESENTACION DEL TRABAJO TITULADO "DINAMICA DE LA REPARACION CERVICAL UTERINA CON ESPECIAL ATENCION A SU ULTRAESTRUCTURA", PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.

Fecha reunión
Consejo Departamento

19/I/93

El Director del Departamento



Fdo. Prof. M. Escudero

19/I/93 (fecha y firma)



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CARLOS

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA

Martín Lagos s/n 28040 Madrid

DON VICENTE FURIO BACETE, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que Don RICARDO OROZCO BARAHONA, ha realizado en este Departamento y bajo mi codirección el trabajo titulado: "DINAMICA DE LA REPARACION CERVICAL UTERINA CON ESPECIAL ATENCION A SU ULTRAESTRUCTURA", y que dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para ser presentado al Tribunal correspondiente para optar al Grado de Doctor.

Madrid, 18 de enero de 1993.

Una firma manuscrita en tinta, que parece ser la del Dr. Vicente Furio Bacete, con una gran 'V' inicial y una 'B' final.

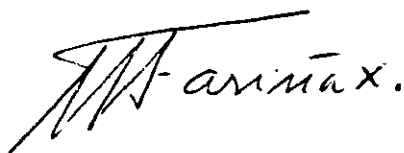
JULIANA FARIÑA GONZALEZ

CATEDRATICA DE ANATOMIA PATOLOGICA
FACULTAD DE MEDICINA - UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN CARLOS
PLAZA DE CRISTO REY S. N. 28040 MADRID

DOÑA JULIANA FARIÑA GONZALEZ, CATEDRATICA DEL DEPARTAMENTO
DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo de D. RICARDO OROZCO BARAHONA,
titulado: "DINAMICA DE LA REPARACION CERVICAL UTERINA CON ESPECIAL
ATENCION A SU ULTRAESTRUCTURA", dirigido por el Prof. Vicente
Furió Bacete y parcialmente realizado en el Servicio de Anatomía
Patológica que se encuentra bajo mi dirección, reúne las
condiciones necesarias para ser defendido como Tesis doctoral ante
el Tribunal correspondiente.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Fariña x.' with a stylized, cursive script.

Madrid, 19 de enero de 1993.

DINAMICA DE LA REPARACION CERVICAL UTERINA
CON ESPECIAL ATENCION A SU ULTRAESTRUCTURA

MADRID, 1993.

A mis padres.

A mi mujer Begoña.

A mis hijos: Aitor, Ivan y Axel.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta Tesis Doctoral ha sido el resultado de la colaboración y aportación de conocimientos científicos y técnicos de muchas personas que han sabido transmitirme su experiencia y contribuir con gran acierto a la culminación de la misma. Por esto, quiero destacar y con gran afecto la labor de cada uno de ellos:

A los Profs. M. Escudero Fernández y J. Fariña González, Catedráticos y Jefes de los Departamentos de Obstetricia y Ginecología y de Anatomía Patológica respectivamente, quiero expresar mi más sincero agradecimiento por haberme facilitado su apoyo y colaboración para el desarrollo de esta Tesis.

Al Prof. F. Sánchez Alonso, doy las gracias porque en su momento supo atenderme y proporcionarme la idea que ha servido de base y que dió lugar a la realización de este trabajo.

Al Dr. V. Furió Bacete, Profesor Asociado de Anatomía Patológica, Jefe de la Sección de Microscopía Electrónica y corresponsable de la Sección de Patología Ginecológica y Mamaria del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de San Carlos, quién me aceptó, y desde un primer momento me dedicó todo su tiempo y con enorme paciencia supo transmitirme sus conocimientos, consejos y brindarme su apoyo, colaboración y amistad, siendo la persona que ha hecho posible la conclusión de esta Tesis.

A los Profs. A. Aguilar Oliván y A. Pelayo Alarcón quiero expresar mi gratitud por haber facilitado en todo momento la recopilación de material para la realización de este proyecto.

A la Srta. D^a Ramona Bustos, Técnico Titulado de Laboratorio de Anatomía Patológica, de la Sección de Microscopía Electrónica del Hospital Universitario de San Carlos por su entera dedicación en la elaboración de todo el trabajo técnico de esta Tesis.

INDICE

INDICE

	PAG.
I. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	2
1. Resumen histórico	
2. Embriología cérvix uterino.	
3. Anatomía del cérvix uterino.	
4. Histología del cérvix. Ultraestructura	11
a. Epitelio escamoso	12
b. Epitelio columnar	19
c. Estroma cervical	26
d. Unión escamo-columnar	28
5. Ectopia cervical	29
6. Células de reserva de la mucosa endocervical	34
7. Procesos reparativos del cuello uterino	37
a. Metaplasia escamosa	38
b. Epidermización ortoplásica	42
c. Reparación post-electrocauterización	43
II. OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	46
III MATERIAL Y METODOS	
A. Casuística	49
B. Sistemática de estudio	49
C. Clasificación colposcópica	50
D. Grupos realizados	50
E. Sistemática de selección y preparación de las muestras	52
F. Equipos instrumentales	57
G. Parámetros y estructuras objeto de estudio	58
IV. RESULTADOS	
A. GRUPO PRIMERO: Unión escamo-columnar en localización originaria sin actividad reparativa colposcópica (zona de transformación antigua)	62
B. GRUPO SEGUNDO: Unión escamo-columnar desplazada (ectopia sin actividad reparativa y entropión)	68
1. Ectopia	69
2. Entropión	74
C. GRUPO TERCERO: Unión escamo-columnar desplazada (ectopia) con actividad reparativa	76
1. Epidermización ortoplásica	77
2. Metaplasia escamosa	80
3. Coexistencia de metaplasia escamosa y epidermización ortoplásica	87
V. DISCUSION:	
A. Sobre el revestimiento epitelial en ausencia de actividad reparativa	90
B. Sobre los procesos reparativos	99
C. Sobre el estroma cervical	108
VI. CONCLUSIONES	114
VII. TABLAS Y FIGURAS	118
VIII. BIBLIOGRAFIA	215

I. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

I. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

I. 1. RESUMEN HISTORICO.

Fischel en 1880 (1) demostró la existencia de epitelio cilíndrico revistiendo el ectocérvix, circunstancia que consideró una anomalía congénita, a la que denominó "erosión congénita". Por otro lado, Williams, también en 1880 (2), postuló que el epitelio cilíndrico glandular al proliferar llega a desplazar en sentido caudal y por fuera del orificio cervical externo al epitelio escamoso. Más adelante Meyer, en 1910 (3), denominó pseudoerosión a la existencia de epitelio cilíndrico en el ectocérvix y consideró que era el resultado de una inflamación del cuello, que por producir un aumento de la secreción, daba lugar a una maceración, destrucción y desprendimiento del epitelio escamoso, que es posteriormente sustituido por epitelio cilíndrico.

La historia de la anatomía microscópica del útero se desarrolló de una manera muy rápida en comparación con la anatomía macroscópica. Así, Diercks, en 1927 es el primero que puso en evidencia los cambios cíclicos que se producen en el epitelio vaginal de la mujer, observando que dependerían del ciclo menstrual y llegando a demostrar que el crecimiento de este epitelio estaba relacionado con la foliculina (4).

En 1958, Schneppenheim y cols.(5) demostraron que en la recién nacida y en la mujer adulta el epitelio glandular está frecuentemente situado en el ectocérvix por fuera del orificio cervical externo, y que dicho fenómeno se produce por un aumento del volumen del cérvix inducido por el estímulo de las hormonas ováricas y placentarias maternas en el caso de la recién nacida. Estos autores demostraron además que en la época prepuberal la unión escamo-columnar, estaba situada en pleno conducto endocervical o en las cercanías del orificio cervical externo, fenómeno que se produciría como resultado de la disminución o retracción del volumen del cérvix (Fig. 1).

Fluhmann (6) en 1963 consideró que el origen de la ectopia, tanto en la recién nacida como en la mujer adulta en edad fértil, podría ser el mismo, ya que, en ambos casos identificó en la zona de unión escamo-columnar epitelio cilíndrico, epitelio escamoso metaplásico en distintos estadios de maduración y células de reserva.

En 1963, González-Merlo y cols. (7) realizaron un estudio de fetos del último trimestre y llegaron a encontrar que con una gran frecuencia la unión escamo-columnar estaba situada por debajo del orificio cervical externo, y que en un número bastante elevado de casos existía epitelio metaplásico que estaba situado unas veces entre el epitelio escamoso maduro y el epitelio cilíndrico, y en otras ocasiones estaba en el seno del epitelio cilíndrico a distintas alturas del conducto endocervical.

Posteriormente, Song (8), en 1964, estudió úteros de fetos en distintas fases del desarrollo y en muchos casos también encontró la llamada erosión congénita. Evidenció además en un número elevado de casos zonas de metaplasia escamosa en distintos grados de maduración, tanto en el ectocérnix como a distintos niveles del canal endocervical. Según este autor, el responsable de la aparición del epitelio cilíndrico glandular por fuera del orificio cervical externo sería el aumento de volumen del cérvix, asegurando que estas modificaciones están inducidas por la progesterona que se produce en la placenta que también condicionarían las modificaciones que experimenta el estroma del cérvix fetal en el último trimestre, que son similares a las del cérvix uterino de la mujer gestante.

Por otra parte, autores como Gruengagel (9), en 1957, Song (8), en 1964, o Pixley (10) en 1976, encontraron antes de la menarquia y con elevada frecuencia la presencia de la unión escamo-columnar por fuera del orificio cervical externo.

Podría establecerse por tanto, considerando los hallazgos mencionados en los párrafos anteriores que, la unión escamo-columnar, en

condiciones de normalidad, puede tener una localización variable, que depende de modo fundamental de la edad (Fig. 1), y, precisamente esta circunstancia explicaría los hallazgos de Schneppenheim y cols. (5); Coppleson y cols. (11) y Crompton (12), que demostraron que en la posmenopausia, la atrofia que llega a experimentar el cuello uterino va a dar lugar a un ascenso de la unión escamo-cilíndrica por encima del orificio cervical externo, estando el ectocérvix totalmente revestido por epitelio escamoso en la gran mayoría de los casos.

El desarrollo del conocimiento de la morfología microscópica del cérvix no solo tuvo gran importancia en el campo de la anatomía, sino que pronto empezaron a aplicarse estos conocimientos en la oncología del tracto genital femenino, en unión de los datos que aportaban la aplicación de nuevas técnicas. De esta forma fueron estableciéndose las pautas y los métodos diagnósticos más eficaces para la detección precoz del cáncer genital femenino. En este sentido, fueron fundamentales la introducción de la colposcopia por Hinselmann en 1924, la prueba del lugol por Schiller en 1928, y el estudio de las células vaginales por Papanicolaou en 1933.

Los diferentes métodos han servido para conocer la estructura de la unión escamo-columnar normal y sus alteraciones "reparativas", reactivas, preneoplásicas y neoplásicas.

El estudio de la ultraestructura a través del microscopio electrónico para intentar encontrar las alteraciones intracelulares que llegan a producirse en estas circunstancias aportan datos de gran valor para el conocimiento íntimo del cáncer genital femenino.

Estos métodos de estudio han servido para conocer la estructura a nivel óptico de estas células, a esto se ha añadido el estudio a través del microscopio electrónico para intentar encontrar las alteraciones subcelulares que llegan a producirse.

Los primeros estudios electromicroscópicos que se realizaron en el cérvix uterino fueron aportados por Albertini y cols. (13) que en 1955 publicaron sus hallazgos sobre el epitelio poliestratificado normal y

canceroso. Posteriormente diversos autores han publicado estudio sobre el epitelio normal y neoplásico (4,14,15,16,17,18).

I. 2. EMBRIOLOGIA DEL CERVIX UTERINO.

El cuello uterino igual que el cuerpo uterino derivan de los conductos de Müller o paramesonéfricos, que se convierten en el conducto genital principal de la mujer.

El conducto de Müller se forma por diferenciación del conducto mesonéfrico, se desarrolla en el segundo mes de vida intrauterina, nace a manera de invaginación longitudinal del epitelio celómico en la cara anterolateral del polo superior del pliegue urogenital. En el pliegue urogenital, podemos distinguir topográficamente tres regiones: una primera, fija en el mesenterio intestinal, que contiene los nefrones del riñón primitivo; una segunda, sujeta a la primera por medio del meso genital, que representa las gónadas y se halla situada medial y ventralmente; y una tercera, adosada lateralmente a la primera, que lleva incluidos discurrendo longitudinalmente, los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos.

En una etapa inicial, en el conducto paramesonéfrico, se van a identificar tres porciones: 1) porción craneal vertical que desemboca en el celoma; 2) porción horizontal que cruza el conducto de Wolff; y 3) porción caudal vertical que se fusiona con la del lado opuesto. En una etapa precoz, que puede persistir largo tiempo, los conductos paramesonéfricos van a estar separados por unos tabiques, pero posteriormente se van a fusionar en la línea media al llegar a la altura de la pelvis menor, ambos pliegues se van a fusionar para dar lugar a una lámina continua que colocada frontalmente va a dar lugar a un tabique que se denominará tabique urogenital (19).

Dentro de este tabique, el extremo caudal de ambos conductos de Müller seguirán creciendo en dirección caudal hasta ponerse en contacto con la pared posterior del seno urogenital, que ocurre en la novena semana

de vida intrauterina. Los dos segmentos de los conductos de Müller, que se encuentran situados dentro del tabique urogenital llegan a establecer contacto y a fusionarse después para formar el conducto útero-vaginal.

Esta fusión se inicia en la parte media de estos segmentos y desde allí continúa extendiéndose en sentido craneal y caudal por lo que en embriones de 50 mm. de longitud, esta fusión es completa y representa un conducto uniforme.

El canal útero-vaginal no llega a adquirir una abertura directa al seno urogenital hasta muy tarde y se va a desarrollar a expensas de la cloaca en su región ventral. En una primera parte, el canal útero-vaginal se halla separado del seno urogenital por medio de una proliferación compacta de tejido conjuntivo, que forma en la pared dorsal del seno un abombamiento que se conoce como el tubérculo de Müller. A este nivel, el epitelio del seno urogenital se transforma en cilíndrico alto, y más tarde llega a poseer incluso varias filas de núcleos.

En embriones de 60 mm. se produce en el canal útero-vaginal una proliferación epitelial muy intensa que va a determinar el cierre total de lumen. Este epitelio va a adquirir el carácter de tipo pavimentoso poliestratificado, cuyas células estarán intensamente hinchadas. Según Meyer (20), esta proliferación epitelial va a tener su origen del epitelio del seno urogenital, en la zona del tubérculo de Müller. Para Forsberg (21) el epitelio del tubérculo de Müller es invadido y reemplazado en las zonas de contacto con el úterovaginal por el epitelio de este último, de modo que esta proliferación epitelial, que conduce a la oclusión del canal úterovaginal, se ha producido "in situ".

En el sexo femenino, los conductos paramesonéfricos (conductos de Müller) continúan desarrollándose, para formar las vías genitales excretoras, mientras que los conductos mesonéfricos quedan rezagados en su desarrollo y, en parte, incluso se atrofian totalmente (19).

La parte craneal del canal úterovaginal forma el cuello, que va a representar primeramente unos dos tercios de la longitud total del

órgano. La posterior cavidad uterina que deriva de los segmentos pares de los conductos paramesonéfricos situados medialmente respecto a su punto de contacto con el ligamento inguinal del riñón primitivo, reclama para sí primeramente sólo un tercio de la longitud total. Esta proporción es de 1:2 entre el cuerpo y el cuello y no se altera hasta poco antes de la pubertad al formarse la verdadera región fúndica de la cavidad del cuerpo.

De la porción caudal del canal útero-vaginal proceden las cuartas quintas partes craneales de la vagina.

Durante el tercer mes, la cavidad uterina se completa desde el fondo uterino hasta la vagina.

I. 3. ANATOMIA DEL CERVIX UTERINO.

En el útero desde el punto de vista morfológico y funcional se distinguen tres porciones: el cuerpo uterino, que comprende los dos tercios superiores; el istmo del útero, porción más estrecha y caudal al cuerpo uterino; y el cuello uterino, en gran parte incluido en la vagina, y por ello en situación extraperitoneal. Esta última porción es la que presenta mayor interés en nuestro estudio.

El cuello uterino ocupa la porción inferior del útero, tiene forma cilíndrica y se encuentra tunelizado en su centro, constituyendo el conducto cervical, que va a comunicar la cavidad corporal con la vagina. Presenta un pequeño orificio en cada uno de sus extremos. El orificio cervical interno que comunica con la cavidad corporal y el orificio cervical externo que comunica con la vagina. El cuello del útero tiene dos caras: anterior y posterior, y dos bordes laterales y su posición normal es ligeramente angulado hacia abajo y hacia atrás. El límite superior en la cara anterior está más o menos en el punto donde el peritoneo se pliega y se dirige hacia la vejiga. Su inserción en la vagina lo divide en una porción superior o supravaginal y otra inferior, la porción vaginal.

La porción supravaginal, es el segmento situado por encima del conducto vaginal. Su cara anterior está unida a la cara posteroinferior

de la vagina por un tejido conjuntivo laxo; su cara posterior está cubierta por peritoneo y se encuentra relacionado con el fondo de saco de Douglas y con el recto; sus caras laterales en su extremo superior están en contacto con el tejido conjuntivo de los ligamentos anchos y su extremo inferior está relacionado con el tejido conjuntivo y muscular liso del espacio pelvi-rectal superior, a su nivel se cruzan la arteria uterina y el uréter.

De los bordes laterales del cuello, se desprenden hacia atrás los ligamentos útero-sacros.

La porción vaginal, es la inferior y hace prominencia en la vagina. Su extremo inferior viene a constituir el orificio cervical externo que se conoce también como "hocico de tenca" o "portio".

El conducto cervical mide 2,5 a 3 cm. de longitud, se comunica hacia arriba con la cavidad uterina por el orificio cervical interno y por abajo con la vagina a través del orificio cervical externo.

El orificio cervical externo ofrece una configuración variable, dependiendo fundamentalmente de la edad y paridad. Así, en la mujer nulípara suele ser circular y de pequeño diámetro, unos 3 mm. o menor, y está provisto de dos labios, anterior y posterior. El labio anterior es la porción situada por delante del orificio y el labio posterior la situada por detrás de dicho orificio. El labio anterior es más grueso y descende más que el labio posterior. En la múltipara el orificio puede ser irregular con sus bordes más o menos sinuoso o lineal en sentido transversal.

Vasos sanguíneos: La irrigación sanguínea del cérvix uterino procede principalmente de la arteria uterina, rama de la hipogástrica. La arteria uterina después de descender un corto trayecto va a penetrar en la base del ligamento ancho, y, cruzando por encima del uréter alcanza el istmo uterino en su borde lateral. Antes de llegar a la porción supravaginal del cuello, la arteria uterina, se divide en dos ramas, cervico-vaginal que va a irrigar la porción inferior del cuello y la parte

superior de la vagina, y la otra rama, cambia su trayectoria de forma brusca y continúa a lo largo del borde uterino con un trayecto sinuoso, dando varias ramas, una de las cuales va a irrigar la porción superior del cuello. Otras pequeñas y numerosas ramificaciones van a penetrar en el cuerpo uterino. Además, la arteria uterina, asciende en la última porción de su trayecto por el borde uterino para llegar hasta la proximidad de la trompa donde se va a anastomosar con la arteria ovárica. Las pequeñas ramificaciones que penetran en el cuerpo uterino, se conocen como arterias arqueadas, que van a penetrar en el interior del miometrio y después continuar con un trayecto horizontal paralelo a la superficie del útero para dar origen a las ramas radiales internas que son las que van a atravesar completamente el miometrio y llegar hasta la capa basal del endometrio donde darán lugar a las arterias basales y posteriormente van a formar las arterias espirales cuando penetran en la capa basal que se distribuyen por el epitelio de superficie y alrededor de las glándulas. Finalmente, algunas ramas procedentes de las arterias vesicales y hemorroidales van a dirigirse al cuello uterino y se anastomosan entre sí.

Las venas que drenan el cérvix se originan a partir de los capilares que se agrupan para formar el plexo venoso uterino que envuelve y reviste intimamente a la arteria uterina. En cada lado, las venas arqueadas se unen para formar la vena uterina que va a desembocar en la vena hipogástrica y ésta a su vez en la vena iliaca primitiva.

Vasos y ganglios linfáticos: El sistema linfático del cérvix uterino ha sido objeto de diversos estudios (22) y es de gran importancia práctica sobre todo para conocer las vías de propagación y diseminación metastásica en los casos de cáncer de cuello uterino.

De forma clásica se divide el sistema linfático uterino en dos partes fundamentales: vías eferentes extraviscerales y la red linfática intravisceral. Los linfáticos del cuello se reúnen en colectores que se dirigen transversalmente hacia afuera, y la gran mayoría de la parte superior de la vagina forman otros colectores que ascienden para reunirse,

a uno y otro lado del cuello, con los vasos linfáticos del cuello y con los vasos descendentes del cuerpo uterino, para formar una vía común, que siguiendo el parametrio y encontrando a dicho nivel el ganglio uretérico y otros pequeños de topografía y números inconstantes, desemboca ramificándose en el grupo de ganglios iliacos externos y en el de los iliacos internos o hipogástricos.

El grupo de ganglios iliaco externo está representado por cuatro o cinco ganglios situados entre la iliaca externa y el uréter. El grupo de ganglios de la iliaca interna lo constituyen algunos ganglios situados en la salida de las ramas de la iliaca interna. Una pequeña parte de los linfáticos del cuello uterino siguen hacia atrás por los ligamentos útero-sacros, para desembocar en los ganglios sacros laterales y medios.

Por tanto, los grupos ganglionares iliaco externo, iliaco interno y el sacro van a formar la primera línea defensiva linfática del cuello. Los vasos eferentes de estos grupos ganglionares van a desembocar en los ganglios iliacos primitivos para formar la segunda estación defensiva, y más arriba, los ganglios lumbares, aórticos y celiacos constituyen la tercera línea defensiva.

Inervación del cérvix: La inervación del cérvix está principalmente limitada al endocérnix y a la porción profunda del exocérnix (23), siendo esta distribución la responsable de la relativa insensibilidad al dolor de la portio vaginal (24). La inervación del cuello uterino corresponde al sistema neurovegetativo periférico, a través del sistema simpático y parasimpático.

Los nervios uterinos simpáticos proceden principalmente de la parte pélvica del simpático, cuya cadena ganglionar se extiende desde el disco intervertebral lumbosacro hasta la base del coxis. A partir de la cadena ganglionar, hay fibras que se van a incorporar al nervio espinal correspondiente, y fibras que configuran los ramos viscerales. Además, estas cadenas ganglionares son lugar de iniciación de escasas fibras post-gangliónicas, que serán las encargadas de la inervación

vásculo-arterial genital y de otras fibras pre-gangliónicas que inervaran al útero en mucha mayor proporción.

Las ramas viscerales que derivan de los ganglios simpáticos sacros, envían sus prolongaciones, vía nervio o plexo hipogástrico superior, y, después de un corto trayecto, se van a convertir en dos cordones para constituir los nervios hipogástricos inferiores o plexo hipogástrico inferior (plexo bifurcado), cuyas fibras se incorporarán en la región latero-cervical al plexo de Frankenhauser (plexo pélvico). El plexo hipogástrico inferior va a vehicular la mayoría de las fibras sensitivas pertenecientes a las vísceras pelvianas genito-urinarias.

Las fibras parasimpáticas proceden de los pares sacros 2Q, 3Q y 4Q, y constituyen a ambos lados una estructura multicordonal que se denomina nervio pélvico o sacro que es el que va a aportar el estímulo parasimpático uterino, vasodilatador para genitales externos y cuerpos cavernosos y, además proporciona inervación parasimpática al correspondiente segmento intestinal comprendido entre la válvula ileo-cecal y recto.

El plexo de Frankenhauser (plexo pélvico), es el lugar de convergencia de las fibras destinadas a la inervación autónoma, tanto simpática como parasimpática de todas las vísceras pélvicas, siendo también lugar de paso de las fibras sensitivas. Se localiza en la mujer en el parametrio, paraproctio y paracistio de ambos lados.

I. 4. HISTOLOGIA DEL CERVIX UTERINO. ULTRAESTRUCTURA.

Debido al objetivo de nuestro trabajo, parece conveniente exponer, aunque de forma somera, las características del cuello uterino, con especial referencia a los elementos epiteliales de revestimiento. El cuello uterino se encuentra constituido en su parte interna por un revestimiento epitelial, y por debajo de éste por una mezcla de tejido muscular liso y de tejido conjuntivo denso que presenta un rico componente elástico.

En el cuello uterino o cérvix, existen dos tipos de epitelio de revestimiento, que consideraremos por separado.

La portio o exocérnix, que es la parte superficial del cuello y en contacto directo con la cavidad vaginal, se encuentra revestida de un epitelio plano o escamoso poliestratificado, idéntico al epitelio que recubre la vagina y, al igual que aquél va a reaccionar a los estímulos hormonales.

El canal endocervical o endocérnix, se encuentra tapizado por un epitelio cilíndrico diferente al epitelio del endometrio, que posee formaciones "glandulares". Dichas glándulas están revestidas por epitelio cilíndrico secretor de moco.

Estos dos tipos de epitelio de revestimiento que derivan probablemente, según Fluhmann (6), del seno urogenital, existiendo una zona de transición entre ambos epitelios.

I. 4. a. Epitelio plano o escamoso poliestratificado ectocervical.

El ectocérnix está revestido por un epitelio escamoso estratificado semejante al de la vagina, de origen urogenital Wolffiano, que madura de la profundidad a la superficie, y que se distingue de la mucosa vaginal por su menor espesor, un número más reducido de papilas, y por su menor sensibilidad frente a los estímulos hormonales. Al fusionarse los conductos de Müller en su parte distal para dar origen a la vagina, al mismo tiempo se forma el epitelio que cubre dicha cavidad una vez que se ha producido la tunelización de la vagina. Este epitelio es el mismo que partiendo de la vulva (seno urogenital), tapiza el cérvix.

Posteriormente el desarrollo del epitelio mülleriano cilíndrico ubicado en el endocérnix, rechazará el epitelio vaginal (malpighiano) hasta el orificio cervical externo. El epitelio cervical tiene un espesor de 150 a 200 micras y se encuentra separado del tejido conjuntivo subyacente por una lámina o membrana basal o limitante.

El epitelio ectocervical se puede queratinizar en aquellos casos

en que se produzcan prolapsos o cuando exista una patología determinada. También cabe señalar que pueden aparecer gránulos de queratohialina. El epitelio de la portio es reconstruido por proliferación, maduración y descamación durante el período reproductivo (24).

El epitelio escamoso exocervical, al igual que el vaginal, responde a los estímulos estrogénicos, por lo que variará durante todas las etapas de la vida de la mujer. En general, el 17 beta-estradiol, estimula la proliferación, maduración y descamación epitelial, en cambio, la progesterona inhibe la maduración del estrato espinoso (24). Este epitelio alcanza su mayor espesor en la recién nacida y durante la gestación, debido al influjo hormonal en estas etapas y se adelgaza durante la menopausia. Tiene además una doble función, por un lado sintetiza y acumula cantidades variables de glucógeno; y, en segundo lugar tiene una función protectora.

Capas o estratos del epitelio escamoso.

Al microscopio óptico, las células del epitelio escamoso se agrupan formando capas. Este epitelio suele subdividirse, según Diercks, en cinco capas de células con un número variable de hileras (Fig. 2). Generalmente solo son reconocidas cuatro capas, ya que la zona de queratinización solo puede ser apreciada en los días de la ovulación.

Primera capa (basal o germinativa)..- Es la capa más profunda del epitelio y se encuentra situada inmediatamente encima de la membrana basal, que la separa del estroma. Está constituido por una hilera compacta de células pequeñas, cilíndricas, en empalizada, con núcleos voluminosos, orientados perpendicularmente a la lámina basal subyacente, con citoplasma escaso y basófilo y con frecuentes mitosis. Es en este estrato donde se efectúa la regeneración epitelial (16) y debido a que estas células presentan un aspecto inmaduro, también se conoce a esta capa como la de células germinales, que al progresar hacia la superficie y diferenciarse van a alcanzar el estado de madurez que presentan las células de la capa cinco.

Las células del estrato germinativo se asientan sobre la llamada membrana o lámina basal, que es la que separa el epitelio del tejido conectivo subyacente (25). Dicha lámina por ser tan fina presenta dificultad para ser vista con el microscopio óptico sin coloraciones muy especiales, dado que tiene un grosor de 30 angstrom (4).

Segunda capa (de células parabasales o estrato espinoso profundo)..- Situada por encima de la anterior, está constituida por dos o tres hileras de células grandes de forma poliédrica u ovalada de citoplasma abundante, con núcleos bastante grandes y vesicular y una red de cromatina uniforme que se tiñe con la hematoxilina, ocasionalmente pueden presentar mitosis (26). Estas células se unen entre sí por medio de "puentes intercelulares" citoplasmáticos. Estas células tienen una apariencia vacuolada y suelen medir entre 15 y 30 micras.

Tercera capa (de células intermedias o estrato espinoso superficial)..- Situada sobre la capa antedicha, formada por múltiples hileras de células grandes de tipo poligonal, presentan un núcleo más pequeño y un citoplasma abundante y basófilo claro, muy vacuoladas y con un contenido rico en glucógeno y cantidades variables de inclusiones granulares. Deben su nombre al aspecto dentellado de los "puentes intercelulares". Estas células poseen un diámetro que oscila entre 40 y 50 micras.

Al conjunto de las tres capas descritas más arriba, Diercks denomina "Stratum basalis".

Cuarta capa (estratum granulosum o zona de cornificación de Diercks o zona de condensación de Fluhmann)..- Es una capa inconstante, y suele observarse mejor cuando existe queratinización (27) o en los días de la ovulación (4). Consta de una banda estrecha de células aplanadas que se tiñen intensamente y contienen gránulos de queratofalina.

Quinta capa (capa superficial o funcional de Diercks)..- Se denomina capa funcional en razón de las modificaciones cíclicas que sufre. Está constituida por una serie de hileras de células, grandes, aplanadas

y con núcleos pequeños, picnóticos y redondeados. El citoplasma es eosinófilo y carece de todo vestigio de estructura (28). Son las células descamadas que se observan en los frotis citológicos (27).

Ultraestructura de los diferentes tipos celulares del epitelio escamoso.

A nivel ultraestructural las células que constituyen cada una de las diferentes capas o estratos del epitelio pavimentoso cervical presentan unas características morfológicas que las diferencian entre sí.

El epitelio de la portio vaginal visto al microscopio electrónico de barrido, está cubierto únicamente por epitelio escamoso maduro (29). El epitelio escamoso presenta a bajos aumentos una superficie relativamente lisa. Las células son planas y poligonales, y la superficie contiene un sistema intrincado de microcrestas (16), el núcleo es central. Los contornos celulares, en relación con las células adyacentes, forman a modo de barra sobreelevada (18).

Con el microscopio electrónico de transmisión, las características morfológicas de los diferentes tipos celulares descritos más arriba, son las siguientes :

- **Células basales:** Son las que constituyen la capa basal o germinativa. Tienen forma ovalada y su diámetro mayor se encuentra perpendicular a la lámina basal o limitante. El citoplasma, no es muy abundante, es denso y rico en organelas, siendo las mitocondrias muy numerosas y localizadas en relación con los polos nucleares, sobre todo con el polo inferior, a este nivel el citoplasma es además rico en ribosomas. El complejo de Golgi es grande, con cisternas dilatadas y se localiza en la proximidad del polo inferior nuclear. El núcleo es grande, en posición central. La cubierta nuclear presenta profundas invaginaciones. El nucleoplasma es denso y se encuentra formado por gránulos gruesos de cromatina.

La membrana celular, se encuentra en contacto con las células vecinas existiendo un espacio intercelular, casi virtual, que es debido

a la abundancia de microvellosidades que se entrelazan con las de las células adyacentes, existiendo múltiples evaginaciones donde suelen observarse desmosomas. A nivel de su unión con el estroma, la membrana celular suele ser ondulada y, paralela a ella se dispone la lámina basal o limitante a una distancia de 300 a 400 angstrom. Sobre la membrana celular que limita con la lámina basal se disponen los hemidesmosomas, cuya función es de anclaje del epitelio al estroma (4,15,30).

- **Células parabasales:** Constituyen la capa parabasal, que consta de dos o tres hileras de células, inmediatamente por encima de la capa basal. Este tipo celular procede por división mitótica de las células basales. Son células ovoideas, de mayor tamaño que las células basales, con núcleo voluminoso, de menor densidad cromatínica que el de las células basales, redondeado y situado en el centro de la célula. Las invaginaciones del contorno nuclear suelen existir en menor proporción que en los núcleos de las células basales.

El citoplasma es de gran densidad y con mitocondrias más abundantes cerca del núcleo. Los ribosomas son también abundantes y los sacos ergastoplásmicos adquieren un grado de desarrollo elevado. El complejo de Golgi es constante y bien desarrollado. La membrana celular forma unos amplios espacios intercelulares y posee abundantes desmosomas.

- **Células intermedias:** Conforman la tercera capa del epitelio escamoso o estrato escamoso superficial, que consta de múltiples hileras de células de este tipo. En estas células se van a observar diversos cambios que son producidos por el efecto de las distintas hormonas esteroideas femeninas. Los cambios más llamativos y que se pueden observar tanto en microscopía óptica como electrónica son el almacenamiento intracitoplasmático de glucógeno y el proceso de prequeratinización.

El citoplasma de las células intermedias presenta una hipertrofia relativa si se comparan con las de los estratos más inferiores, con una disminución de las organelas citoplasmáticas. Las mitocondrias disminuyen y presentan frecuentes fenómenos degenerativos.

El complejo de Golgi es menos aparente y se encuentra formado por sacos aplanados y vesículas. La carga de glucógeno es variable, según la fase del ciclo y a medida que ascendemos a los estratos más elevados. En la primera mitad del ciclo, el glucógeno aparece concentrado alrededor del núcleo en forma de media luna y en la segunda mitad está diseminado por todo el citoplasma.

El proceso de prequeratinización por acción de las hormonas estrogénicas va a alcanzar su máxima intensidad durante la fase folicular y se caracteriza por el gran desarrollo de la trama fibrilar en la periferia y una carga de glucógeno más escasa que en la segunda fase del ciclo.

El espacio intercelular es amplio, ya que, estas células presentan unos puentes intercelulares más largos y estrechos que en los estratos inferiores. A medida que se asciende a estratos más superiores este espacio intercelular se hace cada vez más estrecho y aumenta el número de desmosomas (28), a la vez que la carga de glucógeno se hace mayor.

El núcleo de estas células es más pequeño, ovoide, y su membrana nuclear es regular. Son frecuentes los cuerpos de inclusiones nucleares.

- **Células superficiales:** Son las que constituyen las dos últimas capas del epitelio, cuarta y quinta capa, o granulosa (que es inconstante) y superficial o funcional de Diercks. Son células aplanadas que se descaman, liberándose en la luz de la vagina, constituyendo parte del flujo vaginal.

El citoplasma se encuentra ocupado por glucógeno y con frecuencia presenta gránulos densos. Según ascendemos las organelas citoplasmáticas degeneran y disminuye el glucógeno. El núcleo es picnótico y presenta una condensación en grandes grumos de cromatina.

El espacio intercelular, casi virtual, presenta un gran número de desmosomas alterados. La membrana celular es rica en vellosidades y evaginaciones, que corresponden a las microcrestas observadas con el

microscopio electrónico de barrido. Las membranas celulares se separan entre sí, para luego descamarse las células .

Células de Langerhans.

En 1868, Langerhans describió en la piel una célula dendrítica no pigmentada y sugirió que estas células eran un componente del sistema nervioso periférico. Las células de Langerhans pueden ser identificadas en la epidermis humana a través del microscopio electrónico por su típico citoplasma granulado (31). Los primeros informes sobre la presencia de las células de Langerhans en el exocérnix normal fueron realizados por Zwillenberg (32); Hackemann y col. (17); Younes y cols. (33); MacLean (34) y en el carcinoma de cérnix por Caorsi (35). Más recientemente, realizando un estudio morfológico y morfométrico Figueroa y col. (36), establecieron la densidad, distribución, morfología y característica ultraestructurales de la célula de Langerhans. Un estudio similar, pero aplicando técnica inmunohistoquímica, han sido publicado por Morris y cols. (37) y MacLean (34).

Este tipo de célula fue descrita en el cérnix por Younes y cols.(33), quienes la encuentran en el espacio intracelular del epitelio escamoso del cérnix, que se caracterizan por presentar un citoplasma claro sin tonofilamentos, de baja densidad electrónica, con escasas organelas y donde se identifican unos gránulos de forma alargada que están unidos a vacuolas terminales siendo patognomónicos de estas células. Presentan un núcleo redondo, oscuro y en posición central, debido al acumulo en amplias bandas de la cromatina en gránulos gruesos y finos a nivel de la membrana nuclear. No hay desmosomas entre la membrana plasmática de las células de Langerhans y la célula epitelial.

A las células de Langerhans se las ha considerado precursoras de los melanocitos (38), células de síntesis postmelánicas (39), terminaciones nerviosas intraepiteliales (40), etc. Para Bonilla-Musoles (4), los verdaderos melanocitos que sólo se encuentran bajo la lámina basal, al completar su función de melanogénesis emigrarían en forma de

células de Langerhans a la luz vaginal.

Se ha podido comprobar que las células de Langerhans pertenecen al sistema mononuclear fagocítico, por lo que van a desarrollar funciones características de macrófagos en la epidermis, ganglios linfáticos y médula ósea (41). Incluso se ha llegado a demostrar que la célula de Langerhans presenta marcadores de superficie propios del sistema mononuclear fagocítico tales como: receptores para la fracción Fc de la IgG, receptores para C3 y presencia del antígeno Ia del grupo mayor de histocompatibilidad (42), por lo que hoy en día se consideran como una subpoblación de macrófagos (43).

Histoquímica del epitelio escamoso.

Este epitelio presenta un rico contenido en fosfatasa.

En las capas intermedias se observa abundante contenido en glucógeno, debido a la acción conjunta de los estrógenos y más de la progesterona durante la segunda mitad del ciclo (4), en cambio en las capas superficiales su contenido es de mucopolisacáridos (44).

Funciones del epitelio escamoso.

El epitelio escamoso del cuello uterino va a presentar dos tipos de funciones fundamentales, que dependerán de si se consigue una perfecta diferenciación y maduración epitelial, ya que a través de la diferenciación celular el epitelio escamoso va a adquirir su especificidad funcional que es la producción de glucógeno, por el cual, va a conseguir su protección biológica. El glucógeno producido por las células de la capa intermedia se transformará en ácido láctico, gracias a la acción de los bacilos de Döderlein. El ácido láctico producido proporciona al canal cervico-vaginal la acidez necesaria para la depuración frente a las infecciones.

Por otro lado, el proceso de queratinización va a conseguir propiciar la protección mecánica de la mucosa (45).

I. 4. b. Epitelio columnar o cilíndrico endocervical.

La mucosa endocervical está constituida en su mayor parte por

un epitelio altamente secretor de mucinas. Es posible apreciar además en este epitelio otros dos tipos de células, ciliadas que van a estar interpuestas entre las células mucosecretoras y que son menos numerosas que las anteriores, y células de reserva.

El epitelio endocervical descrito se dispone en una sola hilera de células cilíndricas altas (células en empalizada), las mucosecretoras y las ciliadas. Dichas células descansan directamente sobre el tejido conjuntivo del cuello uterino con interposición entre ambas estructuras de una lámina limitante o basal. Dicho tejido conjuntivo también se distribuye entre las estructuras glandulares. Este epitelio cilíndrico cubre la superficie del conducto endocervical y las estructuras glandulares. Su origen embriológico es idéntico al de la vagina y al ectocérvix y procede del seno urogenital y no del epitelio mülleriano (4).

Las células mucoproductoras segregan de forma activa mucina, se colorean de un modo intenso con el PAS y con la hematoxilina-eosina presentan un tinte de azul pálido. Los núcleos son pequeños y ovalados e intensamente cromófilos. Se sitúan en el tercio inferior de la célula en condiciones de reposo, pero durante la secreción activa en la segunda mitad del ciclo, o en el embarazo, el núcleo se va a localizar en la zona central de la célula. Su citoplasma es abundante. Cada célula tiene una altura de 20-35 micras y de 5 a 10 micras de ancho.

Estructura de las hendiduras o "glándulas endocervicales".

Clásicamente se consideraba la mucosa cervical como una estructura glandular compuesta por glándulas tubulares ramificadas, revestidas por células cilíndricas semejantes a las del tejido superficial.

Actualmente se acepta el punto de vista de Fluhmann (6), según el cual la estructura básica de la mucosa cervical presenta unas hendiduras o surcos, con invaginaciones en el conducto endocervical, dispuestas de tal forma que producen la sensación de glándulas y que se extienden directamente desde la superficie de la mucosa al tejido

conjuntivo subyacente. Estas hendiduras van a discurrir en dirección oblicua, transversal o longitudinal, sin cruzarse nunca con otra hendidura. La longitud real de las hendiduras menos profundas oscila entre 100 micras a 1-2 milímetros, pero pueden llegar a tener hasta una longitud de 1-2 cms. No existen diferencias esenciales entre los cuellos uterinos de las nulíparas y multíparas, persistiendo el mismo tipo general en todas las edades posteriores a la menarquia. Estos pliegues y hendiduras están recubiertos por una hilera de células epiteliales cilíndricas idéntica a la que tapiza la superficie libre del endocérnix. Otras veces se puede comprobar la existencia de epitelio plano pavimentoso en su profundidad que se puede atribuir a fenómenos metaplásicos (6).

La mucosa endocervical configura varios tipos de estructuras básicas, además de las hendiduras principales, descritas por Fluhmann (6), que se consideran a continuación.

. **Extensiones tuneliformes o túneles.**— Son invaginaciones del epitelio de las hendiduras. Una característica importante de las mismas es su tendencia a ocluirse, pudiendo ser estas oclusiones múltiples. La única salida a la superficie que tienen los túneles por tanto es su conexión con la hendidura abierta en la que se originan. Los túneles se encuentran en cantidades relativamente pequeñas en el cuello uterino de la recién nacida, suelen faltar en las niñas prematuras. Su presencia es constante en la mucosa cervical de las mujeres adultas.

Al microscopio óptico, estos túneles se presentan como espacios redondos u ovales en los cortes transversales. En los cortes seriados y con las reconstrucciones tridimensionales se ha llegado a demostrar que discurren más o menos paralelamente a la superficie y con el tiempo tienden a unirse a una hendidura.

Es precisamente en los túneles donde suelen formarse los quistes o "huevos" de Naboth, que constituye un dato característico del cuello uterino. Esto se comprende fácilmente desde el momento en que un túnel es un tubo ciego por un extremo y que cualquier alteración que cierre la

comunicación con la hendidura va a dar como resultado un segmento estanco, que se va a distendir por el acumulo de las secreciones producidas por las células de revestimiento, originando las formaciones quísticas. Estos tubos dilatados pueden ser de dimensiones microscópicas o ser visibles a simple vista. La ausencia de estas estructuras antes de la menarquia se debe evidentemente a la rareza de los túneles a esta edad.

. Procesos exofíticos del epitelio columnar endocervical.-

Otra característica fundamental del epitelio endocervical es la tendencia a proliferar constituyendo papilas. Las papilas se observan tanto en la superficie luminal del canal cervical como también en las paredes laterales de las hendiduras y cuando se cortan en dirección tangencial, semejan a formaciones polipoideas. Son más abundantes en los puntos en que las hendiduras se abren a la superficie.

. Hendiduras secundarias.- Son el resultado de la formación de las excrecencias y del crecimiento de los tejidos que las rodean, y se desarrollan y se extienden lateralmente o hacia abajo. Estas hendiduras forman por sí mismas túneles, pudiendo dar lugar a otras hendiduras y proyecciones.

Ultraestructura de los diferentes tipos celulares constitutivos del epitelio endocervical.

Mediante el microscopio electrónico de barrido, la mucosa endocervical normal presenta una estructura papilar. Cada papila se encuentra revestida por células cilíndricas, de las que sólo puede observarse con esta técnica su superficie libre o apical, que configuran una imagen en empedrado, debido a la disposición irregular de las células entre sí (18). La superficie libre de cada célula está cubierta por pequeñas microvellosidades (18) o cilios, según el tipo celular de que se trate.

Se han descrito tres tipos celulares fundamentales en este epitelio (15,16,46,47,48), cuyas características al microscopio electrónico de transmisión se describen a continuación:

- Células secretoras o mucíparas.

Son células cilíndricas altas y son las más frecuentes de todo el epitelio endocervical (4,47,49).

El núcleo se encuentra situado en el tercio inferior de la célula, presenta una forma oval y su cubierta configura invaginaciones. Según Laguens y col. (47) y Vanrell (49) en las células secretoras existen dos tipos diferentes de núcleos, que van a depender de la fase funcional en que se encuentra la célula, ya sea en fase de reposo o en fase secretora. El núcleo de las células en reposo es ovalado, con su eje mayor paralelo al eje mayor de la célula, de cromatina dispersa uniformemente y de mediana densidad electrónica. El nucléolo es pequeño, central y de escasa densidad (28). Su tamaño oscila entre las tres y seis micras de diámetro y se encuentra paralelo al eje celular mayor. Las invaginaciones descritas más arriba, son poco evidentes en la célula en reposo, pero a medida que estas células inician su fase secretora, se acentúan, a la vez que el nucléolo adopta una localización más periférica.

El citoplasma contiene numerosas mitocondrias que suelen ser de forma oval o redondeada, las crestas suelen ser abundantes y se disponen paralelas o en forma de asa. En las células en reposo se encuentran en uno u otro polo. En las células en secreción son más difíciles de observar por hallarse entre los gránulos de mucina. El complejo de Golgi en las células en reposo se encuentra diseminado por todo el citoplasma. En fase inicial la secreción es más abundante en la proximidad del polo apical nuclear, y luego es más difícil observarlo a medida que la secreción es más abundante. Los ribosomas son abundantes en las células en reposo y se agrupan en forma de rosetas, en cambio, en células con gran actividad secretora, son menos abundantes. El retículo endoplásmico rugoso es abundante en las células en reposo.

Los gránulos de secreción son estructuras que por su abundancia, su clara densidad electrónica y su configuración, caracterizan a este epitelio al que dan su imagen típica en "panal". Están formados por

acúmulos de mucopolisacáridos (49). Su tamaño varía entre 80 y 1000 milimicras, se encuentran circunscritos por una unidad de membrana (4). El tamaño de los gránulos aumenta a lo largo del ciclo menstrual, alcanzando sus máximas dimensiones a mitad del mismo, fecha en la que se abren los situados junto a la luz glandular, o bien se expulsa de forma masiva el contenido celular, apareciendo de forma brusca una mayor cantidad de moco cervical.

Las células secretoras se encuentran limitadas por las membranas celulares, en los polos basales están separadas de la lámina basal por un espacio claro de 300 angstrom. El espacio intercelular es casi virtual, tiene una dimensión media de 100 angstrom, muy irregular debido a la presencia de grandes evaginaciones e invaginaciones de los contornos celulares. Los desmosomas son de estructura y forma habitual, si bien son de menor tamaño y en número disminuido respecto a los presentes en otros epitelios (4,49,50,51). Los "limbos de cierre" se han descrito como estructuras de relación intercelular con condensación de los citoplasmas celulares en la zona apical de las células endocervicales, en relación con la superficie libre de células secretoras vecinas y parece ser que actúan a modo de válvula (4). Corresponden a las estructuras actualmente denominadas zónulas ocludens (52). La superficie libre apical de las células secretoras se halla cubierta por gran cantidad de microvellosidades, que son protusiones digitiformes, de longitud variable y cuyo número depende del estado de secreción de la célula.

- Células ciliadas.

Son células cilíndricas y se encuentran dispersas entre las células secretoras (47,48). Son mucho menos frecuentes y deben su nombre a la presencia de cilios en su polo libre, que además poseen microvellosidades.

El núcleo es ovalado, está situado en la mitad inferior de la célula (48) y se encuentra rodeado por una doble membrana nuclear, que configura invaginaciones. Su diámetro mayor es paralelo al eje

longitudinal celular. La cromatina es poco densa, granular y fina.

En el citoplasma, de elevada densidad electrónica, se encuentran mitocondrias que presentan una forma oval y se localizan con mayor frecuencia en el polo apical. El complejo de Golgi, se encuentra formado por sacos aplanados y vesículas y se halla presente en el polo apical. El retículo endoplásmico no ofrece particularidades. Los ribosomas son muy abundantes y suelen hallarse por todo el citoplasma y con frecuencia se asocian en rosetas.

La membrana celular presenta en estas células gran cantidad de desmosomas y limbos de cierre, pero su característica fundamental es la presencia de cilios en la parte libre de la membrana celular, que muestran movimientos vibrátiles. Estos cilios poseen un patrón estructural de 9 x 2 (48).

- Células de reserva.

Se han denominado también células basales, subcilíndricas, indiferenciadas, células claras, etc. Son células pequeñas, triangulares, con su base amplia sobre la lámina basal. El núcleo suele ser grande, redondo con gruesos gránulos de cromatina. El nucléolo se aprecia de forma clara y mide de 400 a 800 milimicras (4,49). El citoplasma presenta una estructura finamente granulosa con escasas organelas (48), de las cuales las mitocondrias son pequeñas y ovaladas. El sistema de Golgi es poco evidente.

Funciones del epitelio cilíndrico.

Las mucinas segregadas por las células endocervicales se mezclan con el agua para dar lugar a la formación del moco cervical. Esta sustancia va a desempeñar dos funciones importantes. Por un lado, va a proporcionar protección a la cavidad endocervical actuando como un verdadero tapón; y de otro, una acción biológica, ya que durante la fase ovulatoria, el moco cervical va a perder su espesamiento y a producir la activación de los espermatozoides facilitando el ascenso de éstos hacia la cavidad endometrial. (16,45), mientras que durante la fase

postovulatoria el moco es escaso, espeso, y ácido, contiene numerosos leucocitos y dificulta el paso de los espermatozoides. Estos cambios funcionales se acompañan de los fenómenos de diferenciación y maduración oportunos. Por otro lado, se cree que la función de las células ciliadas es la de producir movimientos del moco cervical facilitando con ello el transporte de los espermatozoides de la vagina al útero (18).

I. 4. c. Estroma cervical.

Como demostraron Danforth (53) y Danforth y Chapman (54), el estroma del cuello uterino está constituido principalmente por tejido conjuntivo fibroso y no una estructura muscular semejante a la del cuerpo uterino como se creyó anteriormente, aunque también existen algunas fibras musculares lisas, muchos vasos y fibras elásticas.

Danforth (53) consideró que las fibras musculares lisas, se encontraban en una proporción inferior a la que existe en el cuerpo uterino, constituyendo solo el 15 % de su masa total, localizándose estos haces musculares sobre todo en zonas más periférica del cuello, y más abundante en la porción supravaginal, entremezclados con tejido conjuntivo denso. Virtualmente, no existen en la porción vaginal. El componente en fibras elásticas del cuello es poco abundante, excepto en las proximidades de las paredes de los vasos sanguíneos. Para Fernández-Cid (55) es un tejido rico en vasos sanguíneos, que se van a transparentar a través de la lámina epitelial ya sea de forma uniforme o en determinados puntos del epitelio sobre todo en aquellas zonas donde esté más adelgazado o que el tejido conjuntivo se proyecte a manera de papila, elevando la membrana basal hasta cerca de la superficie epitelial. Por tanto, en el estroma se hallan fibras musculares lisas y fibras de colágeno, junto a las células propias del tejido conjuntivo, ya sean "reticulares" indiferenciadas o fibroblastos y fibrocitos, además de plasmocitos, linfocitos, mastocitos y leucocitos polinucleares (4).

Ultraestructura de los diferentes tipos celulares del estroma cervical normal.

A continuación se describen con mayor detalle los tipos celulares enunciados.

- **Célula reticular indiferenciada:** El tipo celular fundamental y más inmaduro del estroma cervical es la célula reticular indiferenciada. Es una célula mesenquimal, de pequeño tamaño, forma elongada, con un núcleo redondo, de cromatina granular. El citoplasma es escaso, con mitocondrias pequeñas y escasas, el aparato de Golgi es rudimentario y posee escasos ribosomas.

- **Célula reticular activada:** Estas células presentan un núcleo y citoplasma con actividades de síntesis. Los núcleos son más grandes, irregulares y su membrana nuclear presenta invaginaciones. En el citoplasma las mitocondrias aumentan y el aparato de Golgi se encuentra más desarrollado.

- **Linfoblastos:** Presentan una forma alargada de núcleo irregular y con un nucléolo grande, de cromatina que muestra grumos irregulares. El citoplasma es abundante, con mitocondrias que se encuentran localizadas alrededor del núcleo, los ribosomas son abundantes y el aparato de Golgi se encuentra poco desarrollado.

- **Linfocitos:** Presentan un núcleo pequeño, y el nucleoplasma contiene varios nucléolos, los ribosomas son abundantes y el aparato de Golgi es rudimentario. A nivel de la membrana celular suelen observarse vesículas de pinocitosis.

- **Plasmoblasto:** El núcleo suele ser central, la cromatina es más densa y el nucléolo es más grande, las mitocondrias son voluminosas y no se encuentran agrupadas. Poseen un gran número de laminillas ergatoplasmáticas. El complejo de Golgi se encuentra más desarrollado.

- **Plasmocito:** El núcleo suele ser esférico y en situación excéntrica, presentando la cromatina una disposición radial, con nucléolo escasamente desarrollado y un evidente aparato de Golgi.

I. 4. d. Histología de la unión escamo-columnar o zona de transición.

Se conoce como unión escamoso-cilíndrica a la unión donde coinciden el epitelio pavimentoso exocervical y el cilíndrico endocervical. Según la descripción clásica, se admite que el límite entre los dos epitelios es brusco, encontrándose ambos epitelios totalmente diferenciados y en condiciones de normalidad este límite deberá coincidir con el orificio cervical externo (25,56). En la luz cervical, se evidencia en la zona de unión de ambos epitelios una notable diferencia de altura, de tal forma que el epitelio escamoso sobresale del epitelio columnar.

La unión escamoso-cilíndrica, se encuentra en una porción muy pequeña, alrededor de la cual, y en la gran mayoría de los casos, suele existir una zona más o menos amplia de epitelio plano, más pálido y delgado, que presenta orificios glandulares de diámetro variable. El epitelio descrito es un epitelio metaplásico de regeneración que separa los epitelios escamoso y cilíndrico endocervical originarios.

Según Fluhmann (57), existen dos tipos de uniones escamoso-columnares (Fig. 3):

a) Unión escamo-columnar "original". En ella el epitelio escamoso original que cubre la portio-vaginal, se continúa de forma brusca con la capa de células cilíndricas (Figs. 4 y 5). Esta unión escamoso-columnar "original", suele coincidir con el orificio cervical externo. Este límite lineal se observa sobre todo en niñas y jóvenes. Otras veces, la unión escamo-columnar "original" se encuentra por debajo del orificio cervical externo, a nivel del ectocérnix, como ocurre en la ectopia cervical.

b) Unión escamoso-columnar "funcional". Se observa cuando existe entre los dos epitelios maduros una zona de transición que se encuentra ocupada por epitelio metaplásico descrito más arriba, que puede encontrarse en diferentes etapas madurativas (Figs. 6, 7 y 8).

La unión escamoso-columnar "funcional" de la zona de transición

se encuentra a nivel del orificio cervical externo. Este tipo de unión escamoso-columnar se encuentra en gran parte de las mujeres embarazadas (88 %), en adultas no grávidas (73 %) y en postmenopáusicas (83 %).

Barcellos y Nahoum (58) sostienen que en el cuello existe un tercer tipo de revestimiento, que denominan **tercera mucosa**, que se caracteriza por estar formada en profundidad por glándulas envueltas en el corion y en su superficie por un epitelio de tipo epidermoide.

Histológicamente, la zona de transición corresponde a diferentes etapas de la metaplasia escamosa, y suelen encontrarse varias combinaciones: desde células basales indiferenciadas, pasando por epitelio metaplásico con diferenciación temprana de las capas intermedias, hasta epitelio pavimentoso maduro. Frecuentemente, a nivel del corion mucoso existe una ligera infiltración inflamatoria.

La importancia que guarda esta zona de transición, es que es a este nivel donde van a aparecer todas las alteraciones de tipo maligno (48,59) y, por otra parte, dado que la zona de transición se observa en varias etapas de la vida, desde la vida intrauterina hasta la edad avanzada, y que representa un proceso de reparación, se considera que en esta zona los procesos de destrucción y reparación son constantes (56,60).

I. 5. ECTOPIA CERVICAL.

I. 5. a. Concepto.

Se define como ectopia a la zona mayor o menor de epitelio cilíndrico mucíparo que cubra el ectocérvix a partir del orificio cervical externo y que por tanto queda en contacto con la cavidad vaginal (Figs. 9 y 10). Su extensión suele ser variable, desde una estrecha franja alrededor del orificio externo hasta la extensión de toda la superficie del ectocérvix. La ectopia suele tener un contorno circular, pero puede ser más irregular con una cobertura variable y de diferente amplitud en ambos labios del orificio cervical externo, afectando generalmente en mayor extensión al labio anterior. En las embarazadas, la extensión suele

ser máxima, a la vez que dicho epitelio ectópico adopta una apariencia micropoliposa.

La ectopia en pocos casos suele presentarse como una lesión única delimitada del epitelio pavimentoso circundante, circunstancia que según Mateu-Aragón (25) se daría en el 11,3 % de las veces, sino que, la mayoría de las veces va a estar asociada a una zona con epitelio pavimentoso de epidermización ortoplásica o reparación ascendente, u ocupada por zonas de epitelio metaplásico.

El fenómeno, de la ectopia cervical ha sido objeto de consideración en el pasado por numerosos autores. Así, Fischel, en 1880 (1), fué el primero en demostrar este tipo de fenómeno en la recién nacida y lo interpretó como una anomalía congénita, por lo que lo denominó erosión congénita. En cambio, Williams en 1880 (2), llegó a postular que este fenómeno era debido a que en el epitelio cilíndrico proliferaba y desplazaba en sentido caudal al epitelio escamoso. Meyer en 1910 (3), por su parte, denominó pseudoerosión al estado en el cual la existencia de epitelio cilíndrico en la portio, era consecuencia de una inflamación del cuello.

Se distinguen dos formas de ectopia: la ectopia congénita y la ectopia adquirida. El segundo tipo será el objeto de nuestra consideración por estar implicada directamente en los fenómenos de reparación, que son el objeto de la presente Tesis doctoral.

I. 5. b. Origen de la ectopia cervical:

Existen tres teorías fundamentales que explican los diversos mecanismos que van a dar lugar a la ectopia cervical.

- Teoría inflamatoria.

Esta teoría fué apoyada por Meyer (3), ya que según este autor, el proceso inflamatorio va a originar un aumento de la secreción cervical, y esto va a producir una maceración del epitelio escamoso, para después dar lugar a un desprendimiento de dicho epitelio, originándose de esta forma una erosión. Posteriormente, la zona erosionada va a recubrirse de

epitelio cilíndrico por desplazamiento desde el endocérnix, y es lo que Meyer denominó primer estadio de curación o "cicatrización descendente". Actualmente se da poco valor al factor inflamatorio como origen de la ectopia cervical.

- Teoría traumática.

Según Fluhmann en 1963 (6), el origen traumático se originaría por laceraciones del cuello uterino que se producen durante el parto y que va a dar lugar a extensas zonas de verdadera erosión cervical, determinando una alteración en los límites de los epitelios, produciéndose posteriormente una eversión del conducto cervical, que es lo que se conoce como ectropión del cuello (primer estadio de curación de las erosiones de Meyer).

- Teoría hormonal.

Parece ser el factor más importante y en favor de esta teoría se han esgrimido tres argumentos, que se desarrollan a continuación.

Fundamentos de la teoría del origen hormonal de la ectopia:

i) Elevada incidencia de la ectopia congénita.

Fischel (1) encontró en un tercio de los casos la presencia del epitelio cilíndrico sobre la superficie del hocico de tenca en la recién nacida. Meyer (3), confirmó esta observación y encontró entre el 30 y el 50 % de todos los úteros de recién nacidas.

En 1958, Schneppenheim y cols. (5) estudiando úteros no seleccionados en distintas edades fetales, hallaron que el epitelio cilíndrico glandular estaba frecuentemente situado por fuera del orificio cervical externo y que esta ectopia se originaría por un prolapso de la mucosa endocervical. Según estos autores, este prolapso se produciría por un aumento de volumen del cérnix que estaría a su vez condicionado por el estímulo de las hormonas producidas por el ovario y las hormonas placentarias maternas.

En favor de esta teoría hormonal, autores como Fluhmann (6) han señalado que, desde el punto de vista histológico, el ectocérnix de la

recién nacida afecta de erosión congénita, es idéntico al que se observa en mujeres adultas, ya que, en ambas se encuentra epitelio columnar, y que, en un gran número de casos va asociado con zonas de metaplasia escamosa en distintos grados de evolución, y células de reserva; además de la infiltración de leucocitos polinucleares en el estroma. Para Fluhmann, la génesis de ambos fenómenos es la misma, ya que en la mayoría de los casos, la presencia de ectopia en la edad adulta es debido a la persistencia de la erosión congénita o al resultado de un aumento de volumen del cuello, que dará origen a un prolapso de la mucosa endocervical. Según Fluhmann el 30 % de las ectopias congénitas persisten hasta la edad adulta.

Song en 1964 (8), estudió úteros de fetos en distintos meses de embarazo y encontró en un 12 % la presencia de epitelio cilíndrico por fuera del orificio cervical externo, la llamada erosión congénita. Este autor encontró en un gran número de casos, zonas de metaplasia escamosa en diferentes estados de maduración, tanto a nivel del ectocérvix como a distintos niveles del canal endocervical, siendo el aumento de volumen del cérvix el responsable de la ectopia cervical y que esto estaría condicionado por los cambios que se producen en el estroma cervical del feto en el último trimestre y que son idénticos a los cambios que experimenta el cuello gestante, y que todos estos fenómenos estarían producidos por las hormonas placentarias.

ii) Elevada incidencia a lo largo de la vida sexual.

La ectopia del epitelio cilíndrico sobre la superficie del hocico de tenca empieza por lo regular muy rápidamente después de la menarquía (61). Además, según autores, (5,6,8,48,62,63), durante los primeros años de la madurez sexual, se produce un aumento del volumen del cuello uterino, con el inicio de la función ovárica y por efecto de la acción de las hormonas sexuales, se va a producir un edema del estroma cervical que condiciona la aparición de una evaginación de la mucosa endocervical con presencia del epitelio cilíndrico y zonas de metaplasia

por fuera del orificio cervical externo.

iii) Elevada incidencia de la ectopia durante la gestación.

Danforth (54); Schneppenheim y cols. (5); Coppleson y cols. (64); Singer (65) y otros, han demostrado que durante la gestación, el cuello uterino experimenta una serie de cambios que darán lugar a un engrosamiento del cuello y a una exteriorización de la porción distal de la mucosa endocervical que estaría condicionado por la acción hormonal. Fluhmann (57) encontró un 33 % de ectopias en las primeras 12 semanas de embarazo y un 59 % en los últimos meses.

I. 5. c. Imagen colposcópica de la ectopia cervical.

A la visión con espéculo, el epitelio columnar (ectopia), aparece como una zona roja periorificial, de extensión variable que se continúa con la mucosa endocervical. Mediante la visión colposcópica, la ectopia aparece como una superficie irregular de formaciones redondeadas, semejando a vesículas o micropólipos, que unas veces son pequeñas y regulares (ectopia micropapilar) (Fig. 11) y otras veces son grandes y edematosas e irregulares (ectopia macropapilar) (Fig. 12). Presentan una coloración blanco-rosada y su vascularización suele ser escasa.

Su límite interno se encuentra situado a nivel del orificio cervical externo y se continúa con el epitelio endocervical. En cambio, el límite externo dependerá de la existencia o no de una zona de transformación. Así, cuando no exista ningún proceso reparativo característico de la zona de transformación dicho límite externo será el epitelio escamoso originario, y, en caso contrario, es decir cuando esté presente el proceso de reparación, su límite externo va a estar formado por epitelio pavimentoso metaplásico de dicha zona de transformación (reepitelización).

I. 5. d. Histología de la ectopia cervical.

La zona de ectopia está constituida por un revestimiento de epitelio cilíndrico monoestratificado de tipo mucíparo, que penetra en las luces glandulares y que se extiende sobre la portio. La profundidad de

estas glándulas es menor en la portio que en el interior del conducto cervical (61). Dicho epitelio cilíndrico, presenta núcleos pequeños situados en la base y un citoplasma basófilo. Histológicamente se encuentran con cierta frecuencia infiltrados celulares subepiteliales inflamatorios. (6). El límite entre ambos epitelio puede ser brusco o estar constituido por una zona de transición de tipo metaplásico.

Desde el punto de vista anatomopatológico existen varias formas de ectopia (56):

- Ectopia simple: Formada por una sola hilera de células cilíndricas y donde no se observa ningún tipo de proliferaciones ni de ondulaciones.

- Ectopia papilar: Se distinguen ondulaciones muy acentuadas que se encuentran recubiertas por un epitelio cilíndrico.

- Ectopia adenomatosa: Se aprecian gran cantidad de ondulaciones o pliegues que asemejan a glándulas de tipo endocervical con muy escasa cantidad de estroma entre las mismas.

- Ectopia epidermizada: Aquí se produce una desaparición del tejido columnar que es sustituido por un epitelio escamoso más o menos diferenciado, y que en algunas zonas, recubre los orificios glandulares, dando lugar a una obstrucción de las glándulas, que se quistifican (huevos de Naboth).

I. 6. CELULAS DE RESERVA DE LA MUCOSA ENDOCERVICAL.

I. 6. a. Concepto.

Este tipo de células puede observarse por debajo del epitelio cilíndrico, entre el mismo y la membrana basal que separa el epitelio del estroma subyacente. También han sido denominadas como células subcilíndricas, epiteliales subcolumnares, indiferenciadas, basales y células de reserva.

En 1878, Ruge y Veit, hicieron la primera descripción sobre las células de reserva y postularon que estas células tenían una doble

potencialidad de desarrollo hacia el epitelio cilíndrico o al escamoso. Fueron Carmichael y Jefferson en 1939 y Auerbach y Pund en 1945, quiénes por primera vez denominaron a estos elementos células de reserva (56,66,67).

En cuanto a su morfología, se ha establecido que las células de reserva tienen forma rectangular de citoplasma escaso, y que poseen un núcleo voluminoso y redondeado, y unas dimensiones aproximadas de 12 a 14 micras de ancho y de 8 a 10 micras de altura.

Lejárcegui y González-Merlo (56), establecieron un segundo tipo de células de reserva aparte del tipo de células ya descrito por diferentes autores. Este segundo tipo, posee una forma cúbica y un núcleo de estructura densa y una mayor similitud con las células columnares.

I. 6. b. Teorías sobre el origen de las células de reserva del epitelio endocervical.

En cuanto al origen de las células de reserva, es todavía muy debatido y se han establecido varias teorías que pretenden explicar su histogénesis:

i) A partir del epitelio escamoso.

Teoría defendida por Eicholz en 1902 (68), que consideró que las células de reserva eran células basales del epitelio escamoso y que en el curso de los procesos reparativos, estas células presentaban un crecimiento hacia dentro del epitelio columnar normal adyacente. Este concepto fué apoyado por Meyer en 1910 (3), pero en cambio Fluhmann en 1953 (57) puso en duda esta teoría, llamando la atención sobre la presencia de zonas de metaplasia escamosa en aquéllas áreas del cuello uterino donde no existía epitelio escamoso adyacente.

ii) De restos de células basales escamosas fetales.

Meyer (3), creía que las células de reserva eran residuos segregados de las células basales escamosas plenamente diferenciadas, las cuales estaban cubiertas por epitelio columnar en el desarrollo del feto, que servían como depósitos y a partir de un estímulo adecuado, podía

surgir el epitelio escamoso estratificado completamente diferenciado, llegando a demostrar que las células escamosas del seno urogenital ascienden por el conducto cervical del feto y que, este epitelio escamoso es desplazado hacia abajo, en las últimas semanas del embarazo por las células cilíndricas descendentes del endometrio para quedar situado este límite entre ambos epitelios, a nivel del orificio cervical externo o fuera de él.

iii) A partir de restos embrionarios diferenciados.

Esta teoría fué defendida por Carmichael y Jefferson; Auerbach y Pund; Howard y cols. y Rosenthal y Hellman (66,67,69), quienes afirmaron al contrario que Meyer que estas células embrionarias indiferenciadas persisten como depósitos entre el epitelio columnar y que a partir de ellos podía ocurrir la regeneración en caso de un estímulo patológico, como la inflamación, o de destrucción extensa del estrato superficial normal. Sin embargo, estaban de acuerdo con Meyer, en el origen a partir del primitivo revestimiento cervical.

iiii) A partir del epitelio cilíndrico.

Fue Fluhmann (6), quien llegó a mantener que las células de reserva derivan de las células cilíndricas y que ambas células tienen un origen embrionario común, por tanto, potencialmente pueden desarrollarse a epitelio cilíndrico o a epitelio escamoso.

Estudios histoquímicos y embriológicos han llegado a desmentir las aseveraciones de Fluhmann ya que desde el punto de vista histoquímico, las células cilíndricas tienen reacción positiva al PAS y a la tinción PAS azul Alcian, y negativa a la tinción con nitrato de plata. En cambio, en las células de reserva ocurre todo lo contrario. Además, desde el punto de vista embriológico, se ha demostrado que el epitelio columnar cervical es de origen mesodermal y no un derivado urogenital.

iiii) Proceden del estroma endocervical.

Song en 1964 (8) haciendo un estudio de cuellos fetales con microscopía electrónica, demostró que las células del estroma del

endocérnix eran capaces de diferenciarse hacia células epiteliales cilíndricas y que durante el desarrollo, estas células del estroma cruzaban la lámina basal a nivel de la unión epitelio-estroma para luego ocupar una posición subyacente a las células epiteliales cilíndricas recién formadas y por encima de la unión epitelio-estroma.

En la actualidad esta última teoría es la más aceptada.

Por otra parte, muchos autores (8,30,48,57,70,71), han llegado a la conclusión de que, precisamente, las células de reserva son las precursoras de la metaplasia escamosa, condición en la cual previamente, se ha producido una proliferación de dichas células.

I. 7. PROCESOS REPARATIVOS DEL CUELLO UTERINO.

En el cuello uterino aparecen con gran frecuencia procesos de tipo reparativo que pueden asentar sobre los epitelios (cilíndrico y escamoso) y que en una gran mayoría se presentan a nivel de la unión escamoso-cilíndrica, una vez que se ha llegado a establecer una ectopia en dicha zona, o de la presencia de una erosión cervical o de la destrucción total del epitelio que recubre el ectocérnix. Todo esto va a dar lugar a una reepitelización de la portio cervical.

El mecanismo íntimo que desencadena los procesos de reparación es desconocido, pero se sabe que diversos tipos de estímulo son capaces de desencadenar dicho proceso de reepitelización; unos fisiológicos de tipo hormonal, otros patológicos de tipo inflamatorio, irritativo o mecánico. Algunos autores (8,63,72) mantienen que puede existir un estímulo hormonal, ya que durante la vida fetal y el embarazo, se va a modificar el epitelio cervical, por la acción de las hormonas placentarias y las sexuales ováricas. También se ha supuesto que la exposición del epitelio cilíndrico a las secreciones vaginales (65,73), en el caso de la ectopia cervical, puede constituir un estímulo adecuado que puede desencadenar el desarrollo de la reparación cervical.

Fué Meyer en 1910 (3), quién primero describió el mecanismo de

curación de estas lesiones, y demostró que una vez establecida la ectopia cervical, se va a continuar con un estadio de curación más permanente, por lo que el epitelio pavimentoso va a crecer de abajo hacia arriba, hasta llegar al orificio cervical externo, y esto es lo que Meyer denominó segundo estadio de curación, y es lo que se conoce actualmente como epidermización ortoplásica.

Otra forma de reparación cervical es la que se lleva a cabo a través de la proliferación de las células de reserva del epitelio cilíndrico glandular que va a ser capaz de dar lugar a un epitelio pavimentoso, imitando el epitelio poliestratificado de la portio, fenómeno que se conoce como metaplasia escamosa. Actualmente se piensa que la reparación cervical, se verifica en un 60 % a través de la metaplasia y que esto se efectúa por hiperplasia de las células de reserva (8,48,57,70,71), y que se conoce como metaplasia epitelial indirecta. Se ha desechado la idea de la metaplasia epitelial directa, según la cual, las células mucosas maduras se podrían transformar por metaplasia en epitelio pavimentoso.

A continuación se describen los diversos tipos de procesos reparativos propios de la mucosa cervical.

I. 7. a. Metaplasia escamosa o epidermoide.

Podemos definir la metaplasia escamosa como el proceso por el cual áreas de epitelio columnar son reemplazadas por epitelio escamoso (18,48). A este proceso se le ha denominado epidermización, prosoplasia escamosa, prosoplasia escamo-cilíndrica y metaplasia escamosa.

La metaplasia escamosa es más frecuente durante la adolescencia (5,6,8,63), y el embarazo (5,8,54,63), cuando la eversión del epitelio columnar endocervical sobre el ectocérnix es más pronunciado, secundario a la estimulación hormonal durante la pubertad y el embarazo. La exposición del epitelio endocervical, debido a la eversión del canal endocervical, a la apertura del orificio cervical externo, y a las secreciones vaginales, va a tener como consecuencia un proceso de

metaplasia, dando lugar a la aparición del epitelio escamoso en el seno del epitelio columnar mucosecretor. Coppleson y Reid (64), mantuvieron que la metaplasia escamosa se originaba por el estímulo que el medio vaginal ejerce sobre el epitelio cilíndrico.

Singer (65), llegó a determinar que durante el primer período de la gestación, al quedar expuesto el proceso de eversión del cérvix durante el embarazo, era posible que el descenso del pH de las secrecciones vaginales estimule de forma indirecta el proceso de metaplasia del epitelio columnar.

Meyer (3), por otra parte, mantuvo que el epitelio escamoso que se observa en el seno de la ectopia se originaba a partir del epitelio escamoso de los bordes por proliferación de la capa basal del mismo, que al extenderse va a desplazar el epitelio cilíndrico y ocupar el lugar que anteriormente ocupaba.

Actualmente se admite que la metaplasia escamosa se produce a expensas de las células de reserva (8,48,57,70,71), que proliferan y se estratifican, pasando por distintas fases para dar lugar a un epitelio escamoso maduro normal. La metaplasia escamosa, al igual que las células de reserva, se localizan con mayor frecuencia en el borde externo de la ectopia, en el límite escamo-columnar, así como también en otras zonas de la ectopia, en el canal endocervical, y en el interior de las glándulas o pliegues de la mucosa.

Fases de la metaplasia escamosa.

Fluhmann (6), describió 5 etapas o fases en este proceso, pero, actualmente se considera que existen tres fases fundamentales, que describiremos a continuación:

1ª) Metaplasia en estadio precoz o hiperplasia de células de reserva.

Este período comprende la aparición de una o más hileras de células de reserva por debajo del epitelio columnar que reviste tanto la superficie, como las glándulas del conducto cervical, conservando durante

este período, el epitelio cilíndrico de la superficie. Este período se correspondería a la Fase I de la prosoplasia escamosa descrita por Fluhmann (6).

Mediante el microscopio electrónico de barrido (MEB), se observa que la metaplasia empieza en la cúspide de las papilas columnares, dando lugar a que cada una de las células cilíndricas se vuelve más corta y cuboidea (18). Estas nuevas células tienen un diámetro aproximado de 10 milimicras y están cubiertas por cortas microvellosidades.

Sobre los aspectos estructurales con microscopio electrónico de transmisión se observa la presencia de unas células cuboidales pequeñas por debajo del epitelio columnar muco-secretor, que corresponden a las células de reserva (16). Estas células tienen un núcleo grande debido a una síntesis muy activa de ácidos nucleicos (74), y son indiferenciadas sin evidencias de características escamosas o secretoras, ni presencia de complejos de unión con las estructuras circundantes, ya sean desmosomas o hemidesmosomas (48).

29) Metaplasia inmadura.

En este caso existe un aumento del número de hileras (4 a 8 hileras) de células de reserva y de la maduración de sus elementos. Todo el epitelio va a estar formado por células escamosas, todavía inmaduras, y en ciertas ocasiones podría observarse un epitelio cilíndrico por encima de esta proliferación. Esta etapa corresponde a las Fases II y III de Fluhmann.

Al microscopio electrónico de barrido (M.E.B.), el segundo estadio de la metaplasia escamosa se caracteriza por la fusión de las papilas columnares entre las cuales las células metaplásicas se ven formando islotes de células planas poligonales irregulares rodeadas por pequeñas células columnares (18).

Mediante el microscopio electrónico de transmisión este segundo estadio se va a caracterizar por un progresivo crecimiento y estratificación de las células de reserva, seguido por una diferenciación

hacia epitelio escamoso inmaduro. Este epitelio escamoso inmaduro se distingue del escamoso original por la falta de maduración en la superficie y por la escasez en glucógeno intracitoplasmático (16). Para Lawrence y col. (48), estas células exhibían complejas interdigitaciones de membranas con relativos pocos desmosomas pobremente formados, además los hemidesmosomas, eran más pequeños que aquellos que estaban situados bajo células basales normales, incluso carecían de la materia fibrilar normalmente presente en la unión de membrana de la célula a la lámina basal. Las células columnares de recubrimiento exhibían diferentes grados de degeneración, pero por otra parte tenían apariencia normal.

3a) Metaplasia madura.

Es durante este estadio cuando el epitelio metaplásico se asemeja al epitelio escamoso estratificado, ya que presenta signos de maduración en su superficie. Esta fase corresponde a las etapas IV y V de Fluhmann.

En la microscopía electrónica de barrido (MEB), las aberturas glandulares son fácilmente identificables cuando el nuevo epitelio metaplásico cubre una pequeña "glándula cervical" (18); las nuevas células escamosas son idénticas a las del epitelio escamoso original.

Con el microscopio electrónico de transmisión tampoco puede diferenciarse el epitelio escamoso metaplásico maduro del epitelio escamoso original. Así, en el estudio ultraestructural realizado por Ferenczy (16) se observaba que los bordes de la célula estaban compuestos de gran número de microvillis proyectados dentro de los espacios intercelulares, los desmosomas están mejor desarrollados que en la fase anterior. Los hemidesmosomas presentes a lo largo de la membrana basal son de estructura normal y los tonofilamentos eran muy prominentes (48).

Durante las distintas etapas de la metaplasia escamosa, ésta se suele acompañar de una infiltración leucocitaria. La metaplasia escamosa ha sido aceptada como un fenómeno fisiológico del cuello uterino y una de las características más importantes es su doble potencialidad, ya sea para

transformarse en un epitelio escamoso maduro normal, o para dar origen a una displasia o un carcinoma "in situ" (56,59).

I. 7. b. Epidermización ortoplásica o reparación ascendente.

Este proceso se origina cuando se produce una destrucción del epitelio cilíndrico, creándose una verdadera zona erosiva, la cual es reepitelizada a expensas de un crecimiento del epitelio escamoso de los bordes. Durante este fenómeno, el epitelio de la periferia se va a adelgazar de forma gradual y se va a extender de modo progresivo sobre la zona erosiva y llegando a conectar con el epitelio cilíndrico. Este tipo de reparación cervical es mucho menos frecuente que la metaplasia escamosa, (12 %) y es un proceso en el cual se recubre una verdadera erosión (75,76).

Este tipo de reparación cervical se va a efectuar especialmente en áreas localizadas del ectocérnix, aunque en ciertas ocasiones puede progresar hacia el orificio cervical externo.

La reparación a expensas del epitelio escamoso maduro normal o epidermización ortoplásica, se lleva a cabo a través de un crecimiento del epitelio escamoso de los bordes, mediante una hiperplasia de la capa basal, donde se llegan a observar figuras de mitosis, y éstas llegan a desaparecer una vez que se han establecido los signos de estratificación y diferenciación.

Según la teoría de Meyer (3), el epitelio escamoso de los bordes va a avanzar por debajo del epitelio cilíndrico, lo levanta y después lo reemplaza. El epitelio escamoso al pasar a nivel de las desembocaduras de las glándulas, puede rellenarlas o pasar por encima de ellas obstruyéndolas, y dado que el epitelio mucíparo de las glándulas continúa su secreción, se van a quistificar y van a dar lugar a los quistes de retención (huevos de Naboth).

Meyer (3), y Fluhmann (6), aceptan que la progresión del

epitelio escamoso se inicia desde la periferia y avanza hacia aquellas zonas que se encuentran ocupadas por epitelio cilíndrico, a expensas de la proliferación de la capa basal.

Este tipo de proceso reparativo, Burghardt (75), lo encuentra en un 12,5 %.

I. 7. c. Ha sido descrito por Gonzalez-Merlo otro tipo de proceso reparativo (77), que se caracteriza porque se produce una reepitelización de aquéllas zonas erosivas después de la electrocauterización del epitelio que recubre el ectocérvix y que se lleva a cabo a través de una proliferación de las células columnares endocervicales, que se encuentran en el otro extremo de la erosión y de los fondos de saco glandulares (77,78). Según estos autores este proceso, en estas circunstancias, sería mucho más frecuente que el de reparación ortoplásica, apareciendo en su serie en 19 de 21 casos de electrocauterización (77). Otros autores (79,80), mantienen que después de la destrucción del epitelio ectocervical por electrocauterización, la zona se recubre de epitelio escamoso por deslizamiento o por proliferación del epitelio escamoso de los bordes. En cambio, Reid y cols. (81), sostienen que en estos casos el epitelio destruido se repone a través de células mononucleares que luego se diferencian en células escamosas, células columnares, fibroblastos y células plasmáticas. Estas células mononucleares probablemente proceden de los vasos sanguíneos próximos.

Según González-Merlo (77), este proceso pasa por dos fases. En una primera etapa el epitelio cilíndrico normal de los bordes, prolifera y va a estar constituido por una sola hilera de células, y se extiende en superficie recubriendo la zona denudada. Estas células presentan un citoplasma escaso, de límites mal definidos, con núcleos fusiforme e hiper cromáticos. Otras veces los núcleos son ovales y de red cromatínicas muy definidas. En una segunda etapa, se observan áreas en las que el epitelio de reparación se estratifica (2 a 4 hileras). Sus células presentan un citoplasma eosinófilo, y de límites celulares mal definidos,

con núcleos ovoides, unos hipercromáticos y otros debilmente teñidos y ocasionalmente, se observan figuras de mitosis.

Al final del proceso de reparación (4 semanas), se encuentra un epitelio escamoso maduro normal y suponen que el epitelio de reparación se transforma en epitelio escamoso maduro.

También aceptan la posibilidad de que la reparación del epitelio cervical destruido por electrocauterización, se realice a partir del epitelio escamoso de los bordes, pero solamente lo han encontrado en muy pocos casos, como ha sido mencionado más arriba.

II. OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.

II. OBJETIVOS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.

El cérvix uterino es una zona del aparato genital femenino que se ve afectada por un gran número de procesos patológicos, entre los que destacan por su gran frecuencia los procesos neoplásicos desarrollados a partir de su mucosa.

La mucosa normal del cérvix uterino posee la particularidad de que está constituida por dos tipos de epitelio que se encuentran generalmente en continuidad en el orificio cervical externo. Estos dos epitelios: escamoso y columnar, tienen un origen embrionario diferente: ectodérmico y endodérmico-mülleriano. La localización de la interfase escamo-columnar varía en condiciones de normalidad a lo largo de la vida de la mujer. Este fenómeno, que hasta no hace mucho se consideraba como expresión de un hecho patológico, en la actualidad se acepta que es fisiológico.

El desplazamiento de la interfase en sentido caudal da lugar a la presencia de epitelio columnar en situación ectocervical, y se denomina ectopia o impropriamente "erosión cervical". El posterior proceso de sustitución del epitelio columnar por epitelio pavimentoso se denomina reparación. También se denomina reparación la reepitelización de una ulceración verdadera de la mucosa. El conjunto de los procesos de desplazamiento y reepitelización que se dan en esta encrucijada se denominan procesos de reparación cervical.

El mencionado proceso de desplazamiento de la unión escamo-columnar, con frecuencia se realiza mediante una serie de cambios en la mucosa que se localizan precisamente en dicha zona de unión o interfase escamo-columnar, y, su sustrato morfológico es una banda de epitelio escamoso metaplásico, que suele poder observarse con el colposcopio y por supuesto que se objetiva fácilmente en los cortes histológicos con el microscopio y que, en ambas circunstancias se denomina zona de transformación o "zona-T".

El epitelio escamoso metaplásico de la "zona-T" tiene un grado de maduración variable de unos casos a otros y posee una doble potencialidad: su capacidad para transformarse a un epitelio pavimentoso maduro normal, y la posibilidad de originar una displasia o un carcinoma "in situ" o invasivo. Hoy día sabemos que el cáncer de cuello uterino se va a desarrollar la gran mayoría de las veces en la zona de transformación o "zona-T".

Con cierta frecuencia el epitelio metaplásico de la "zona-T" posee grados variables de atipia celular que son de carácter reparativo y nada tienen que ver con la transformación neoplásica, pero que pueden confundirse tanto colposcópica como citológica e histológicamente con los mismos. El diagnóstico certero de estos epitelios con atipia de reparación es de suma importancia para establecer el tratamiento más adecuado.

En último lugar, hemos considerado que el estudio ultraestructural de la reparación cervical en el útero humano, hasta el presente objeto de escasa atención, es imprescindible para delimitar morfológicamente los procesos reparativos del cérvix uterino, que pueden considerarse en cierto modo como dentro de la normalidad, y para establecer la dinámica de los mismos. De esta forma podrá comprenderse con un mayor grado de profundidad las diferencias morfológicas que separan a dichos procesos reparativos de la mucosa del cérvix de los procesos patológicos, ya sean de carácter inflamatorio o neoplásico.

III. MATERIAL Y METODOS.

III. MATERIAL Y METODOS.

Nuestro material comprende un total de 42 pacientes que fueron estudiadas en la Cátedra de Ginecología y Obstetricia (Prof. M. Escudero), en colaboración con la Cátedra de Anatomía Patológica (Profª. J. Fariña), de la Universidad Complutense de Madrid.

III. A. CASUISTICA Y EDAD DE LAS PACIENTES.

El material corresponde a los estudios efectuados en 42 cuellos uterinos de mujeres no gestantes, elegidas al azar, que no presentaban ninguna patología sugestiva de neoplasia cervical, a las que se practicó una histerectomía total por diferentes motivos. (Tabla 1).

En relación con la edad, se trataba de pacientes con edades comprendidas entre 30 y 66 años, con una edad media de 45,55 años. Ocho mujeres, el 19,05 % de los casos, eran pacientes con edades comprendidas entre 30 y 39 años. El 50 % de las pacientes, es decir 21 casos, tenían entre 40 y 49 años de edad, mientras el 26,19 % de los casos, esto es 11 pacientes tenían entre 50 y 59 años. Solamente 2 casos, el 4,76 %, eran mujeres entre 60 y 69 años (Tabla 2).

III. B. SISTEMATICA UTILIZADA PARA LA SELECCION DE LAS PACIENTES EN DIFERENTES GRUPOS:

Se han agrupado los cuellos uterinos para su estudio según la localización de la unión escamoso-columnar, utilizándose para ello los informes colposcópicos que estas pacientes presentaban los días previos a su intervención. Los estudios colposcópicos se agruparon según la clasificación recomendada en el II Congreso Mundial de Patología Cervical y Colposcopia (Austria, 1975), que exponemos a continuación:

III. C. CLASIFICACION COLPOSCOPICA (Clasificación propuesta en Graz. Austria, 1975) (82):

- a. Colposcopia normal:
 - Epitelio escamoso o pavimentoso originario.
 - Epitelio columnar o cilíndrico (ectopia).
 - Zona de transformación.
- b. Colposcopia anormal:
 - Zona de transformación atípica:
 - . Mosaico.
 - . Punteado (base).
 - . Epitelio acetoblanco.
 - . Queratosis
 - . Vascularización atípica.
 - Sospecha de carcinoma invasor.
- c. Imágenes colposcópicas no valorables:
 - Unión escamoso-columnar no visible (entropión).
- d. Miscelánea:
 - Cambios inflamatorios.
 - Atrofia.
 - Erosión.
 - Condiloma.
 - Papiloma.
 - Otros.

III. D. GRUPOS REALIZADOS CON LOS CASOS DE NUESTRA SERIE A PARTIR DEL ESTUDIO COLPOSCOPICO.

GRUPO PRIMERO: Unión escamo-columnar en su localización normal.

Este grupo presentaba la unión escamoso-columnar coincidente con el orificio cervical externo. Colposcópicamente la totalidad de las pacientes presentaban imágenes de zona de transformación antigua y en

ningún caso se encontró imagen colposcópica de epitelio escamoso original (mucosa originaria).

Este grupo estaba constituido por 6 pacientes (14,28 %) con edades comprendidas entre 33 y 48 años, con una edad media de 44,16 años, todas las pacientes eran multíparas, excepto una nulípara.

GRUPO SEGUNDO: Unión escamo-columnar desplazada, sin actividad reparativa.

En este grupo existía un desplazamiento de la unión escamoso-columnar, no observándose colposcópicamente proceso reparativo, estableciéndose mediante dicho estudio colposcópico dos tipos de desplazamiento:

a) Ectopia: presencia de la unión escamo-columnar en ectocérvix y presencia por tanto en el mismo de imagen colposcópica característica de la presencia de epitelio columnar endocervical.

b) Entropión: la unión escamo-columnar se localiza en endocérvix, con lo que la imagen colposcópica no era valorable, dado que, la unión escamoso-columnar no se visualizaba totalmente. En algunos casos además, existían cambios atróficos.

Este grupo comprendía un total de 16 pacientes, es decir el 38,10 % del total de los casos estudiados, de los que 7 correspondían a ectopia y 9 a entropión.

Las pacientes con ectopia tenían entre 38 y 50 años de edad, con una media de 43,57 años, cinco eran multíparas y dos nulíparas. Las pacientes con entropión tenían edades comprendidas entre 38 y 66 años, con una edad media de 50,33 años, dos de ellas eran menopaúsicas y cuatro perimenopaúsicas. Dos eran nulíparas y siete multíparas.

GRUPO TERCERO: Presencia de actividad reparativa a nivel de la unión escamoso-columnar.

Por medio del estudio colposcópico se identificaron un grupo de pacientes que presentaban actividad reparativa a nivel de la unión escamoso-columnar (zona de transformación o "zona-T"), ya sea en fases

iniciales o en fases avanzadas.

Este grupo estaba constituido por 20 casos, es decir el 47,62 % del total de los mismos, con edades comprendidas entre 30 y 62 años, con una edad media de 44,50 años. En cuanto a su paridad, dieciseis mujeres eran multíparas, una primípara y dos nulíparas. Dos pacientes eran menopaúsicas.

La incidencia y distribución de los grupos estudiados y su relación entre la unión escamoso-columnar, la imagen colposcópica y la edad de las pacientes quedan reflejadas en la Tabla 3.

III. E. SISTEMÁTICA UTILIZADA PARA LA SELECCIÓN Y PREPARACIÓN PREVIA DE LAS MUESTRAS.

El material estudiado fue obtenido inmediatamente después de haber realizado la histerectomía total procediéndose a continuación a realizar cortes longitudinales del cuello uterino, incluyendo el epitelio escamoso normal, la zona de transformación y el epitelio columnar endocervical. Cada uno de los cortes realizados fue dividido en tres fragmentos. El primer fragmento fue utilizado para su estudio con microscopía óptica, previa fijación en solución formólica tamponada. El segundo fragmento, fue seccionado longitudinalmente y extendido en un soporte de corcho y sujetado con agujas de entomología y fue procesado para su estudio con el microscopio electrónico de barrido (MEB). El tercer fragmento fue utilizado para su estudio mediante el microscopio electrónico de transmisión (MET).

A continuación se detallan las técnicas de preparación de las muestras para microscopía óptica y electrónica.

III. E. 1. Material para ser estudiado con microscopía óptica

Los fragmentos de cérvix fueron fijados en solución formólica al 10 % tamponada y posteriormente se procedió a su inclusión en parafina, previa deshidratación alcohólica.

De los bloques de parafina se realizaron cortes histológicos de

8-12 micras utilizando un microtomo tipo Minot y tras su desparafinización en xilol e hidratación en alcoholes de concentración descendente, se realizaron técnicas de tinción de Hematoxilina-Eosina y tricrómico de Masson. El material incluido en plástico para microscopía electrónica también fué utilizado para el estudio con microscopía convencional, aprovechando los cortes semifinos de control, cuya técnica de realización y utilidad será mencionada más adelante.

III. E. 2. Procesado del material para microscopía electrónica de barrido. (M.E.B.)

Parte del material, en cada uno de los casos fué seleccionado para su estudio con microscopio electrónico de barrido (Scanning).

Debido a la atención especial que requiere esta técnica y al objeto de evitar las secreciones fisiológicas y permitir un mejor efecto del fijador, los fragmentos del cuello uterino fueron lavados "in vivo" en suero salino fisiológico.

Los fragmentos del cuello uterino fueron extendidos y sujetos en pequeñas piezas de corcho a fin de evitar su plegamiento, circunstancia que hubiera dificultado su estudio con el microscopio electrónico de barrido.

a. Preparación de las muestras:

1. Fijación en glutaraldehído igual que para la microscopía de transmisión.

2. Lavar en buffer fosfato, 20 minutos.

3. Tetróxido de osmio al 1 %, 90 minutos.

4. Agua destilada, 20 minutos

5. Deshidratar en acetona para análisis.

1Q Acetona 35 %, 2 minutos.

2Q " 50 %, 10 minutos.

3Q " 70 %, 10 minutos.

4Q " 90 %, 10 minutos.

5Q " 100 %, 3 pasos de 20 minutos.

6Q Acetona deshidratada, 3 pasos de 20 minutos.

6. Deseccación en un aparato de " Punto crítico".

7. Recubrimiento con oro en "Sputter".

III. E. 3. Procesado del material para microscopía electrónica de transmisión.

1. Fijación primaria:

Los fragmentos de cérvix fueron fijados según las pautas y en las condiciones que se detallan a continuación.

- Duración de la fijación: 24 horas. En nevera a 4°C.
- Dimensiones de las piezas a fijar: espesor máximo óptimo de 0.5 mm.
- Composición del fijador: Glutaraldehído al 2.5 % en tampón fosfatos:

+ Tampón fosfatos..... 25 ml.

+ Glutaraldehído de 25 % ... 1 ml.

- Preparación del tampón fosfatos:

Fosfato sódico monohidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)..... 0.450 gr.

Fosfato disódico 7 hidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)..... 5.812 gr.

Cloruro sódico (ClNa) 1.250 gr.

Agua bidestilada 250 ml.

pH del tampón: 7.4.

Osmolaridad del tampón: 384 mosmoles.

Conservación: En nevera a 4°C. Renovarlo cada semana.

2. Tallado de los microbloques:

El fragmento fijado se dividió en cada caso en cuatro microbloques prismáticos de 0.5 x 0.5 x 1 mm.

3. Lavado en tampón:

Se substituyó el fijador por tampón solo, dejando los tubos de vidrio en la nevera a 4°C.

4. Fijación secundaria o post-fijación:

Composición del fijador: Tetróxido de osmio al 2 % tamponado:

+ Tampón 1 parte

+ Tetróxido de osmio al 4 % en agua bidestilada.. 1 parte

Duración de la fijación: 90 minutos. En nevera a 4°C.

5. Lavado en tampón: 20 minutos.

6. Deshidratación acetónica, intercalando tinción con acetato uranílico:

1Q. Acetona de 35 %, 3 pasos de 10 minutos cada uno.

2Q. Acetona de 50 %, 3 pasos de 10 minutos cada uno.

3Q. Acetona de 70 %, 3 pasos de 10 minutos cada uno.

4Q. Acetato de uranilo al 2 % en acetona de 70 %:

- Duración de la tinción con acetato de uranilo: 24 horas, en nevera.

5Q. Acetona de 90 %, 3 pasos de 20 minutos cada uno.

6Q. Acetona sin diluir, 2 pasos de 20 minutos cada uno.

7Q. Acetona deshidratada, 3 pasos de 20 minutos cada uno. La acetona se prepara con días de antelación añadiendo a 1.000 ml. de acetona sin diluir unos 50 ml. de polvo de sulfato de cobre.

8Q. Oxido de propileno, 2 pasos de 30 minutos cada uno.

7. Inclusión en plástico o resina:

Utilizamos como plástico la Araldita, polímero de tipo epoxy que, al igual que el Epon posee puentes transversales. Consta de 4 componentes: Componente A/M (Resina Epoxy) del Durcupan-ACM de "Fluka"

Componente B (Endurecedor 964) del Durcupan -ACM de "Fluka"

Componente C (Acelerador 964) del Durcupan-ACM de "Fluka"

Componente D (Plastificante) del Durcupan-ACM de "Fluka"

"Araldita I" y "Araldita II": Denominamos así a determinadas mezclas de los componentes mencionados, que son las que utilizaremos durante la inclusión.

"Araldita I":

Componente B (Endurecedor).... 40 ml. Probeta-vaso precipitado.

Componente A/M (Resina) 40 ml. Con la misma probeta

Componente D (Plastificante). 0.6 ml. Pipeta.

"Araldita II":

A los componentes de la "Araldita I" se añaden 1.6 ml. del componente C.

Pasos en la inclusión en araldita:

1Q. Oxido de propileno + "Araldita I", 2 horas a 50°C.

2Q. "Araldita I", 24 horas a 50°C.

3Q. "Araldita II", 2 horas a 50°C.

4Q. Inclusión definitiva de los bloques en "Araldita II", en cápsulas Beem" o moldes de silicona.

5Q. Polimerización en estufa a 60°C, dos días.

8. Cortes de control (semifinos o de 1 micra):

Del material incluido en araldita se realizaron cortes semifinos de control de cada uno de los cuatro microbloques, correspondientes a las tomas de ectocérvix, endocérvix y unión escamo-columnar, en cada uno de los casos.

Sirven para seleccionar las zonas que han de ser cortadas para su estudio directo en el microscopio electrónico y para tener un control de microscopía óptica.

Método: Se utilizó un método original con etil-metilato sódico como desplastificante.

Preparación del etil-metilato sódico: Disolver con agitación continua 25 gr. de NaOH en 250 ml. de alcohol absoluto.

Pasos de la tinción:

1Q. Pegado de los cortes semifinos con gelatina e introducir el porta en una placa de Petri a los vapores de toluol, sobre una placa térmica a 50°C.

2Q. Deplastificación con etil-metilato sódico, 5 minutos.

3Q. Alcohol absoluto, 3 pases de 5 minutos.

4Q. Agua destilada, 3 pases de 5 minutos.

5Q. Teñir durante 45 minutos, en estufa a 50°C, en una solución recién preparada y filtrada de :

Agua destilada 200 ml.

Carbonato sódico anhidro (Na_2CO_3) 2.5 gr.

Azul de toluidina "O" ($C_{15}H_{16}C_1N_3S$)..... 0.1 gr.

6Q. Alcohol absoluto, xilol, montar en "Eukitt".

9. Cortes ultrafinos:

Se realizaron cortes de 60 a 90 nm. (nanómetros) de espesor.

10. Contrastado o tinción de los cortes ultrafinos con plomo (según Reynolds):

1Q. Se depositan en el fondo de una placa de Petri revestido con parafina gotas de citrato de plomo y sobre cada una de las gotas sendas rejillas con la superficie que tiene los cortes en contacto con el líquido. 40 minutos. En la placa de Petri previamente se han depositado lentejas de Hidróxido sódico, sobre la parafina, formando una circunferencia.

2Q. Hacer 7-10 inmersiones rápidas en un pocillo con hidróxido sódico 0.01N ("Titrisol") y otras 7-10 inmersiones respectivamente en otros 2 pocillos con agua bidestilada.

El contrastado se hace en campana de gases o con dispositivos que eviten que el dióxido de carbono ambiental entre en contacto con el plomo de la rejilla, ya que se formarán precipitados de carbonato de plomo.

III. F. EQUIPOS INSTRUMENTALES UTILIZADOS.

a) Microscopio óptico: Nikon con doble cámara fotográfica incorporada.

b) Microscopio electrónico de barrido (M.E.B.): Se utilizó para estudiar las muestras un microscopio electrónico de barrido HITACHI HH-S2R, utilizando un potencial de aceleración de 20 KV.

c) Microscopio electrónico de transmisión: HITACHI HU-12 A, trabajando con un potencial de aceleración de 75 KV.

III. G. PARAMETROS MORFOLOGICOS Y ESTRUCTURAS OBJETO DE ESTUDIO CON MICROSCOPIA OPTICA Y ELECTRONICA DE BARRIDO Y DE TRANSMISION.

1. Microscopía óptica.

Las mediciones del epitelio escamoso y columnar se realizaron con una retícula de calibración acoplada al microscopio óptico Nikon.

En el estudio de cada una de las muestras con microscopía óptica se han considerado los siguientes parámetros:

a) Epitelio escamoso:

- altura del epitelio escamoso y número de capas.
- ordenación madurativa.
- queratinización.
- actividad mitótica.
- cambios displásicos.

b) Epitelio columnar:

- altura del epitelio columnar.
- presencia o ausencia de células de reserva.
- infiltrado inflamatorio en la reparación.
- migración leucocitaria transepitelial.
- vascularización intraepitelial.

c) Membrana basal: Presencia, continuidad.

2. Microscopía electrónica de barrido.

El estudio con este medio se ha circunscrito a las características generales de la superficie libre de los epitelios pavimentoso y columnar de la proximidad de la zona de transición escamo-columnar, así como, en caso de existir, del epitelio escamoso metaplásico de la zona de transformación.

3. Microscopía electrónica de transmisión.

En cada caso se ha estudiado:

a) Epitelio pavimentoso:

- Características del contorno celular y estructuras de

diferenciación del mismo (desmosomas, hemidesmosomas, prolongaciones celulares).

- Densidad en tonofilamentos.
- Núcleos: contorno, densidad, nucléolos, cuerpos de inclusión.
- Complejos de unión epitelio-estroma.
- Lámina limitante .

b) Epitelio columnar:

- Tipos celulares (mucoproducción, ciliado, células de reserva): contornos, núcleos, cuerpos de inclusión.
- Relaciones intercelulares.
- Complejos de unión epitelio-estroma.

c) Interfase escamoso-columnar, sin o con presencia de epitelio pavimentoso metaplásico de zona de transformación ("zona-T").

- Lámina limitante de los epitelios escamoso y columnar.
- Complejos de unión epitelio-lámina limitante y lámina limitante fibras del estroma cervical.
- Epitelio pavimentoso metaplásico de la zona de transformación:
 - . Tonofilamentos, tonofibrillas, presencia de lúmenes o mucoproducción.
 - . Cuerpos de inclusión.
 - . Relaciones intercelulares y con el corion, núcleos.

d) Células migratorias transepiteliales en los diferentes tipos de epitelio (tipos de leucocitos, células de Langerhans).

e) Estroma cervical:

- Tipos celulares identificados y sus particularidades en los diferentes grupos.

- Estructuras fibrilares extracelulares del corion
superficial (colágena fibrilar, fibrillas de anclaje
lamina basal-colágena estromal).
- Microvascularización.

IV. RESULTADOS.

IV. RESULTADOS.

En los resultados se describen, dentro de cada grupo, en primer lugar los hallazgos obtenidos mediante el estudio con microscopía óptica o convencional, y, en segundo lugar, conjuntamente a los de la microscopía electrónica de superficie (de barrido o scanning) y la microscopía electrónica de transmisión (Tabla 4).

IV. A. GRUPO PRIMERO: Unión escamo-columnar en localización originaria sin actividad reparativa colposcópica (zona de transformación antigua).

Este grupo comprende un total de 6 casos, que corresponden a un 14,28 % del total, las pacientes tenían unas edades comprendidas entre 33 a 48 años, con una edad media de 44,16 años.

Los cinco casos presentaban un informe colposcópico con imágenes de zona de transformación antigua, y la unión escamoso-columnar estaba situada a nivel del orificio cervical externo.

El estudio microscópico evidenció la existencia, en la mayor parte de los casos de una interfase brusca y nítidamente delimitada entre los dos tipos de epitelio: pavimentoso maduro normal y columnar maduro normal. Pero, con frecuencia se observó la presencia en la interfase de una fina banda de epitelio pavimentoso inmaduro que correspondía bien a una zona de metaplasia o de epidermización ortoplásica, que por su escaso espesor no fué objetivable con el colposcopio. Por tanto, a pesar de que colposcópicamente no se identifica zona de transformación, microscópicamente se identifica la existencia de una fina banda de epitelio de reparación.

Los epitelios originario y metaplásico que han alcanzado su máximo estadio de maduración son similares, pero, el de origen metaplásico puede presentar durante su maduración algunas diferencias estructurales que consideraremos con mayor amplitud más abajo, al hacer referencia al

epitelio metaplásico, en el GRUPO TERCERO. b.

Consideraremos a continuación los aspectos estructurales de los epitelios escamoso maduro y columnar, para considerar en último lugar la interfase escamoso-columnar en este grupo.

IV. A. 1. Epitelio escamoso maduro normal.

a. Microscopía óptica.

Presenta una altura entre 220 a 480 micras. Se encuentra constituido por cinco estratos o capas. El estrato basal o de células germinativas, está bien delimitada respecto al corion subyacente y configura una hilera de células alargadas con su eje mayor perpendicular a la superficie (Figs. 14, 15 y 16), que se dispone de forma rectilínea con algunas protrusiones hacia el corion, que remedan las crestas interpapilares del epitelio pavimentoso cutáneo. En el seno de esta capa se identifican células con citoplasma claro y núcleos redondeados que parecen corresponder a linfocitos. Es frecuente encontrar pequeños vasos sanguíneos de tipo capilar en aparente localización intraepitelial.

Se identifican escasísimas figuras mitóticas, normales, generalmente en las hileras 1 al 5 por encima de la hilera de células basales (Fig. 15).

En el resto de las capas, las células suelen tener un núcleo redondeado y contorno celular poligonal que tiende a aplanarse en las capas más superficiales. Entre las células pavimentosas adyacentes se identifican "puentes intercelulares" (Fig. 16). Por debajo del epitelio pavimentoso existe un tejido conjuntivo denso, colagenizado, de celularidad media que contiene elementos de hábito fibroblástico con núcleos ovoideos o fusiformes. Además el estroma contiene células redondas en cantidades variables de unas zonas a otras. Dichas células estromales se encuentran en un estado de reposo, quiescentes, sin mitosis. Se identifican asimismo numerosos vasos arteriales, venosos y linfáticos.

b. Estudio ultraestructural.

Con el microscopio electrónico de barrido (M.E.B) pueden observarse como las células epiteliales escamosas superficiales se disponen intersolapadas como las tejas de un tejado (Fig. 17), y poseen un contorno poligonal. A grandes aumentos, pueden evidenciarse las microcrestas (Fig. 18) características de la superficie de las células pavimentosas maduras. Puede observarse asimismo tendencia hacia la descamación, con presencia de numerosas células plegadas y parcialmente desprendidas.

Con el microscopio electrónico de transmisión, el epitelio pavimentoso posee unas características particulares (Tabla 5), que son consideradas a continuación. El epitelio pavimentoso maduro normal está constituido por numerosas hileras de células pavimentosas, de contorno espiculado debido a la presencia de numerosas filopodias relacionadas por desmosomas que unen entre sí las células pavimentosas vecinas. La primera y segunda hilera de células (las más profundas), muestran dimensiones menores a las células de las hileras más superiores (Fig. 19). Las menores dimensiones de las células basales y profundas se deben fundamentalmente a un menor volumen citoplasmático. Pueden observarse figuras mitóticas normales (Fig. 19) en las capas profundas. El polo basal de las células basales es algo irregular y está separado del estroma por una lámina limitante o membrana basal continua de espesor uniforme, que se relaciona con los polos basales epiteliales por hemidesmosomas y con la colágena fibrilar del corion por medio de fibrillas de anclaje similares a las de la epidermis normal (Fig. 20). En el citoplasma de las células pavimentosas, tanto en las basales como en las capas más superiores, se observan haces de tonofilamentos, típicamente anclados parte de ellos en las regiones subsarcolémicas de las zonas que constituyen los desmosomas (Fig. 21). El citoplasma de las células escamosas del estrato intermedio puede contener cantidades variables de glucógeno (Fig. 22) constituyendo amplias zonas granulares en el seno de la matriz citoplasmática. En las

capas más altas del epitelio los núcleos se tornan heterocromáticos y los citoplasmas se densifican.

IV. A. 2. Epitelio columnar maduro normal.

a. Microscopía óptica.

El epitelio columnar, adyacente a la unión escamo-columnar, mide entre 20 y 30 micras de altura, aparece constituido por una capa de células de núcleo basal ovoideo, de cromatina finamente distribuida y nucléolo inaparente, con amplio citoplasma supranuclear, discretamente eosinófilo o anfófilo, que por su rico contenido en mucosustancias es PAS positivo (Fig. 23). En algunas zonas, el epitelio puede ser cuboideo. En otras ocasiones, siendo el epitelio columnar, el núcleo se localiza en la zona media de la célula e incluso más próximo al polo apical que al basal. Hay además algunas células claras intraepiteliales de núcleos redondeados, en ocasiones de contorno poligonal. No se observan mitosis.

El borde libre epitelial puede ser uniforme o irregular con gemaciones, observándose en mucha menor cuantía células con cilios apicales. Con el scanning se evidencia como la superficie libre de estas células columnares emite microvillis (Fig. 24) irregulares que alternan con las pequeñas protrusiones producidas por el fenómeno secretorio. Este material secretorio puede acumularse constituyendo gotículas microscópicas adheridas a la superficie libre del epitelio (Fig. 25). La unión escamoso-columnar suele tener una interfase definida.

Entre las células columnares descritas, de forma ocasional, se evidencian células con citoplasma muy escaso o inaparente y núcleos picnóticos de eje mayor perpendicular a la superficie libre epitelial, cuyo citoplasma no alcanza la superficie, que se localizan inmediatamente por encima de la membrana basal. Estas células, probablemente corresponden a células de reserva endocervical (Fig. 26), y son similares a las descritas por algunos autores.

El límite con el estroma subyacente (Fig. 26) está menos definido que en el estrato basal del epitelio pavimentoso, no obstante, con el método tricrómico de Masson, se observa una membrana basal. El estroma subyacente es de características similares al descrito en el ectocérvix, observándose asimismo presencia de elementos mesenquimales indiferenciados junto a otros de hábito fibroblástico más diferenciado.

b. Estudio ultraestructural del epitelio columnar.

El epitelio columnar normal (Fig. 27), está constituido por una hilera de células de amplio citoplasma repleto de gránulos de mucina. Las características ultraestructurales del epitelio columnar normal aparecen resumidas en la Tabla 6. Los ápex celulares poseen numerosos microvillis. Se puede observar asimismo funciones secretorio con aparente ruptura del citoplasma apical, previa constitución de gemaciones. El contorno basal de las células columnares está separado del estroma por una línea basal continua.

En el estroma se identifican células mesenquimales indiferenciadas de aspecto fibroblastoides y presencia de elementos mononucleados de hábitos monocitoides o linfoides (Fig. 28). Dichos elementos están inmersos en un tejido conjuntivo rico en colágena fibrilar. No se observan elementos intermedios en la interfase epitelio-estroma entre las células epiteliales y estromales. Las células linfoides pueden encontrarse asimismo en localización intraepitelial. Los gránulos de mucina del epitelio endocervical con frecuencia muestran unas granulaciones electrón-densa de mayor densidad que el resto del gránulo. El contorno de las células endocervicales suelen poseer indentaciones o invaginaciones, y los nucléolos reticulares son en general prominentes y pueden ser dobles. El contorno basal del epitelio columnar posee evidentes irregularidades que son inaparentes en la microscopía óptica. Asimismo puede observarse como los contornos de las células mucosecretoras poseen numerosos filopodias con zonas de interdigitación, así como abundantes desmosomas típicos. En los cortes tangenciales panorámicos puede

observarse una pseudoestratificación nuclear (Fig. 29) así como presencia en la zona más profunda del epitelio de células que aparentemente carecen de gránulos de mucina, de citoplasma más claro que el resto de las células adyacentes, también provistas de filopodias que corresponden a células indiferenciadas de reserva endocervical. De forma ocasional en el epitelio columnar endocervical pueden observarse pequeñas luminas intracitoplasmáticas que contienen microvillis similares a la que muestran la superficie libre epitelial, y puede observarse asimismo en estas imágenes panorámicas la presencia de gemaciones del citoplasma apical que aparentemente se desprenden en la luz (Fig. 30). Además de las células secretoras que son las más abundantes, descritas más arriba, el epitelio endocervical normal posee numerosas células ciliadas (Fig. 30). De forma ocasional el citoplasma del epitelio columnar posee inclusiones filamentosas. En la zona próxima a la interfase escamoso-columnar el epitelio endocervical puede presentar cierto grado de desorganización con células secretoras bajas que alternan con células ciliadas asimismo de escasa altura. Pueden evidenciarse asimismo células redondeadas de citoplasma claro unidas por desmosomas a las adyacentes que no muestran signos de diferenciación (Fig. 30). Las células descritas en último lugar muestran características de inmadurez de núcleos ovoideos de contorno lineal no indentado y citoplasma rico en ribosomas, escasas organelas y ausencia de gránulos secretorios. Morfológicamente las células descritas en último lugar corresponden a células indiferenciadas y pueden corresponder a las denominadas "células de reserva endocervical".

La membrana basal del epitelio cervical es continua (Fig. 28), de espesor uniforme y está relacionada con las células pavimentosas por hemidesmosomas y con la colágena fibrilar del corion subyacente por fibrillas de anclajes similares a las existentes en epidermis. Asimismo se constata la presencia de filamentos de anclaje entre los hemidesmosomas y la membrana basal. Por tanto, existe una continuidad estructural funcional entre varios elementos de la interfase del epitelio-corion que

son: hemidesmosomas-filamentos de anclaje-membrana basal-fibrillas de anclaje y del corion-colágena fibrilar del corion.

IV. A. 3. Unión escamoso-columnar.

En este Grupo, como se mencionó más arriba, no existía evidencia colposcópica de actividad reparativa y, microscópicamente la unión escamoso-columnar (Figs. 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 y 38) muestra en general una interfase muy bien definida, localizándose, en general, el límite basal de ambos epitelios en una misma línea, si bien en algún caso (Fig. 33), el límite basal posee un trayecto ascendente. El límite entre los dos tipos de epitelio es la mayor parte de las veces abrupto, delimitándose nitidamente la hilera de células endocervicales respecto al epitelio pavimentoso poliestratificado maduro. No obstante la consideración anterior, microscópicamente, en la zona de la unión escamoso-columnar se puede observar una banda microscópica de epitelio pavimentoso en maduración.

El epitelio columnar próximo a la interfase puede presentar atipia celular, con anisonucleosis, eosinofilia y ausencia de actividad mitótica (Figs. 38 y 39). Alguna vez este epitelio degenerado puede aparecer parcialmente descamado (Figs. 40 y 41). Ocasionalmente (Fig. 42), en los "micropólipos" característicos del epitelio endocervical próximo a la interfase escamoso-columnar pueden evidenciarse focos de metaplasia escamosa y/o hiperplasia de células de reserva de epitelio endocervical.

IV. B. GRUPO SEGUNDO: Unión escamo-columnar desplazada sin actividad reparativa (Ectopia sin actividad reparativa y entropión).

En el grupo segundo se obtuvieron un total de 16 casos (38,10 %) y eran pacientes con edades comprendidas entre 38 a 66 años, con una edad media de 47,37 años.

En este grupo, en el cual existe un desplazamiento de la unión escamoso-columnar, pero sin evidencia de actividad reparativa, podemos

considerar dos subgrupos:

1. Ectopia sin actividad reparativa: tanto desde el punto de vista colposcópico (Figs. 11 y 12) como histológico existía un desplazamiento del epitelio endocervical hacia la zona que debería estar ocupada por epitelio escamoso ectocervical.

2. Entropión (interfase no visible colposcópicamente) (Fig. 13): la zona que debería estar ocupada por epitelio columnar endocervical aparecía revestida por epitelio pavimentoso. Esta segunda circunstancia dado que se da en el canal endocervical sólo podrá demostrarse microscópicamente, ya que, no es asequible al colposcopio.

IV. B. 1. Ectopia endocervical (eversión) sin actividad reparativa.

En este subgrupo hemos encontrado 7 casos (16,66 % del total de las pacientes estudiadas), con edades comprendidas entre 38 a 50 años (edad media 43,57 años). Todas presentaban un informe colposcópico de epitelio columnar o cilíndrico en localización ectocervical (ectopia), con ausencia de zonas de transformación.

a. Microscopía óptica.

Microscópicamente el epitelio escamoso presenta características semejantes a las encontradas en el grupo primero. Este epitelio presenta una altura entre 166 a 249 micras.

En cuanto a la presencia de epitelio endocervical en localización ectocervical en la ectopia, su extensión varía en extensión de unos casos a otros, y su contorno aunque definido suele ser irregular. En la exploración colposcópica se ha definido como característica la presencia de pólipos o vellosidades en la zona de ectopia. Efectivamente, en la totalidad de nuestros casos de este subgrupo, se evidencia como el epitelio endocervical configura unas formaciones polipoides microscópicas (Fig. 43), con una altura máxima de 0,5 mm. cuyo estroma es similar al cervical, pero edematoso, característica que le confiere una apariencia mixoide.

Las células del corion de estas papilas son mesenquimales indiferenciadas, estrelladas o fusiformes. La zona central de estas vellosidades contiene varios vasos sanguíneos de finas paredes y de apariencia capilar. El epitelio de revestimiento de estas formaciones es monoestratificado, si bien, en algunas zonas de las mismas puede ser columnar, en general es cuboideo e incluso puede ser aplanado, pero suele conservar su carácter muco-secretor. Ocasionalmente el epitelio de estas vellosidades muestra áreas de hiperplasia de células de reserva, pero en ninguno de nuestros casos se ha evidenciado metaplasia epidermoide madura en la superficie de estas formaciones casi microscópicas.

El resto del epitelio ectópico es similar al endocervical normal, hecho que se pone de manifiesto mediante el microscopio electrónico de barrido, pero no es infrecuente evidenciar en el mismo áreas de microerosión, que también puede afectar a la superficie de las vellosidades (Fig. 44). En ninguno de estos micropólipos hemos observado metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento, ni cambios epiteliales de tipo displásico.

El corion de las formaciones polipoides microscópicas descritas suele poseer un infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico, más evidente en los micropólipos próximos a la unión escamoso-columnar. En el corion cervical subyacente a las vellosidades existe con frecuencia un infiltrado inflamatorio de tipo mixto de intensidad variable.

En la zona de implantación de estos pólipos suele observarse uno o dos vasos sanguíneos de mayor calibre que los existentes en su seno.

La unión escamo-columnar no muestra actividad reparativa y el epitelio escamoso posee un límite abrupto (Figs. 45, 46, 47, 48, 49 y 50), con presencia frecuente de zonas de microerosión en el epitelio columnar próximo a la interfase que suele acompañarse de cambio inflamatorio mixto en el corion subyacente. El epitelio columnar incluido o próximo a estas zonas de microerosión puede mostrar cierto grado de anisocariosis, hiperchromatismo y vacuolización citoplasmática, sugerentes de cambio

displásico (Figs. 49 y 50), no obstante, dichas células no muestran actividad mitótica.

b. Estudio ultraestructural.

Con el microscopio de scanning son fácilmente identificables las formaciones micropolipoideas de la ectopía (Fig. 51), que aparecen revestidas por epitelio de tipo secretor, similar al descrito en el endocérnix normal. Algunas pequeñas irregularidades observadas en su superficie pueden corresponder a áreas de microerosión; pueden observarse eritrocitos adheridos a la superficie denudada en las áreas de microerosión (Fig. 52).

El epitelio columnar ectópico tanto el superficial (Figs. 53-59) como el glandular (Figs. 60 y 61) es similar al epitelio endocervical normal no ectópico o no desplazado, esto es, se trata de células altas de núcleos basales con predominio de la de tipo muco-secretor. Los núcleos poseen contornos que en general muestran grandes invaginaciones y agregación cromatínica. El contorno apical de las células posee gemaciones con ocasionales fenómenos de desprendimiento de los mismos (Figs. 53, 54 y 55). El citoplasma apical aparece repleto de gránulos de mucina con presencia frecuente de núcleo de mayor densidad electromicroscópica en el seno de los gránulos. El citoplasma basal es muy escaso, no suele contener gránulos secretorios y puede contener algunos haces de tonofilamentos ocasionalmente en relación con desmosomas (Fig. 56). También puede observarse en el citoplasma de las células mucosecretoras ectópicas la presencia ocasional de inclusiones lipídicas generalmente localizadas en el citoplasma supranuclear (Figs. 53 y 57).

Rara vez se observa en el citoplasma de las células ectópicas la presencia de inclusiones citoplasmáticas microfilamentosas (Fig. 56). Los ápex de las células columnares ectópicas poseen numerosos microvilllis aparentemente mucho más numerosos que los descrito en el epitelio endocervical normal no ectópico, y con cierta frecuencia muestran una aparente tendencia a la ramificación (Figs. 54, 55, 58 y 59).

Se observan entre las células secretoras presencia de numerosas células ciliadas similares a las descritas en el grupo anterior.

Los polos basales de las células columnares (Fig. 56) poseen abundantes ribosomas, mitocondrias y pueden contener pequeños tonofilamentos en relación ocasional con desmosomas, el contorno basal de la célula endocervical suele ser muy irregular con invaginaciones y evaginaciones (Fig. 54), y está separado del corion por una membrana basal continua que ocasionalmente, es decir con mucha menor frecuencia de lo que sucede en el epitelio pavimentoso, muestran pequeños hemidesmosomas relacionados con la membrana basal por filamentos de anclaje y con la colágena del corion por muy escasas fibrillas de anclaje. Estas estructuras que relacionan la célula epitelial columnar con el corion son muy pequeñas y rudimentarias si se comparan con las presentes en el epitelio pavimentoso. El epitelio columnar de las glándulas ectópicas (Figs. 60 y 61) muestran en muchas ocasiones gran altura y desarrollo vellositario con presencia de microvillis ramificados. El resto de las características de las células no difieren en nada en lo descrito en el párrafo anterior. Los contornos de las células columnares, sobre todo, en la mitad inferior de las mismas suelen poseer abundantes prolongaciones filopódicas muy delicadas y con frecuencia de gran longitud interanastomosadas. En algunas zonas el epitelio ectópico, especialmente en las zonas próximas al epitelio pavimentoso tiene menor altura por poseer menor citoplasma supranuclear, incluso las células pueden ser aplanadas (Figs. 58 y 59) y mostrar escasa diferenciación, en realidad estas zonas podrían corresponder a áreas microscópicas de reparación.

El corion subyacente al epitelio columnar ectópico muestra en la gran mayoría de los casos estudiados un componente inflamatorio llamativo con predominio linfo-plasmocítico (Fig. 62), que puede contener también histiocitos (Fig. 63) y polimorfonucleares si en la vecindad existe una zona de microerosión o reparación (Figs. 61 y 64), las células plasmáticas de la zona de reparación con frecuencia se encuentran en la

proximidad de pequeños vasos sanguíneos y pueden contener abundantes lisosomas.

La presencia de zonas microscópicas o ultraestructurales de descamación y reparación es propia de la unión escamo-columnar ectópica, a un cuando no existe zona de transformación colposcópica (Fig. 64). El epitelio columnar próximo a estas zonas de descamación muestra discreta anisocariocitosis y disminución en su altura. El corion presenta abundante polimorfonucleares, neutrófilos, ocasionales eosinófilos e histiocitos, que pueden atravesar la membrana basal desnuda y quedar libres en la cavidad vaginal (Fig. 64). Ocasionalmente se observan libres en el corion núcleos prácticamente desnudos (Fig. 65), cuyo origen celular no puede establecerse.

En las raras ocasiones que hemos podido identificar zonas de unión escamo-columnar en las muestras correspondientes a este grupo, se evidencia la mezcla de epitelio pavimentoso metaplásico y mucosecretor que muestra importantes alteraciones que corresponden al primer caso a gran pleomorfismo con preservación del cociente núcleo/citoplasmático y en el segundo caso a grandes alteraciones ultraestructurales con presencia de lúminas intracitoplasmática (Fig. 60) que contienen microvillis y material secretorio. También se observan células inflamatorias fundamentalmente linfocitos y algún histiocito en localización intraepitelial.

Ocasionalmente se observan en estas zonas en el seno del epitelio células de Langerhans (Fig. 67), de similares características a las descritas en la epidermis y otros territorios, tanto en circunstancias normales como patológicas.

En algunas muestras puede observarse, en la proximidad de zonas de erosión verdadera la presencia de epitelio columnar anisocariótico, cuyo citoplasma y núcleos presentan evidentes cambios regresivos (Figs. 68, 69 y 70), fundamentalmente vacuolización citocavitaria y marginación cromatínica.

IV. B. 2. Entropión.

Este subgrupo presentaba un total de 9 casos (21,43 % del total de las mujeres estudiadas), y eran pacientes con edades entre los 38 a 66 años, con una edad media de 50,33 años. Colposcópicamente presentaban una zona de transformación antigua sin que se pudiera evidenciar la unión escamoso-columnar a nivel del orificio cervical externo, por lo que no era valorable, incluso en dos casos existían cambios atróficos.

a. Microscopía óptica del entropión.

Mediante el estudio microscópico en los casos de entropión cervical, el epitelio pavimentoso multiseriado presentaba una altura de 160 y 166 micras, es similar al ectocervical y posee una capa basal nitidamente delimitada. Los núcleos isocarióticos, son ovoideos o redondeados. De forma ocasional, se evidencian células de citoplasma claro y núcleos redondos hipercromáticos que pueden corresponder a elementos inflamatorios en migración. Las imágenes mitóticas son escasísimas y muy próximas a la capa basal.

El grado de maduración alcanzado por el epitelio pavimentoso varía de unas muestras a otras, y depende del estímulo hormonal propio en cada caso, de tal forma que, en algunos casos se evidencian las cinco capas descritas de la mucosa original, con capa granulosa patente, mientras que, en otros casos la maduración se mantiene a un nivel inferior. Las células más superficiales del epitelio pavimentoso, aunque muy aplanadas y maduras en algunos casos, no han perdido los núcleos, si bien, pueden existir pequeñas áreas de verdadera queratinización.

El corion subyacente es similar al descrito en el ectocérvix. De forma característica, debajo de este epitelio pavimentoso se evidencian glándulas de tipo endocervical, con frecuencia muy dilatadas de aspecto quístico (Fig. 71), cuyo epitelio se ha aplanado o es cuboideo.

El epitelio cilíndrico no difiere sustancialmente del descrito en el grupo primero y se encuentra en continuidad con el epitelio pavimentoso. En ocasiones (Fig. 72), no existe diferencia de altura entre

la superficie libre de ambos epitelios, mientras que otra veces (Figs. 73, 75 y 76) las superficies libres de los epitelios pavimentoso y columnar están a diferentes altura, mientras que el límite basal se encuentra al mismo nivel. El espesor del epitelio pavimentoso en localización endocervical en el entropión es variable: en algunas de las muestras, el epitelio pavimentoso se adelgaza mucho en la zona próxima al epitelio cilíndrico, de tal forma que, en algunas áreas pueden estar constituidas por una o varias capas de células pavimentosas (Fig. 77). Este epitelio adelgazado no muestra imágenes mitóticas y corresponde a un epitelio pavimentoso atrófico. Otras veces el epitelio pavimentoso posee un espesor normal. No es infrecuente encontrar en las zonas endocervicales próximas al epitelio pavimentoso áreas circunscritas de proliferación de las células de reserva endocervicales (Fig. 78).

En la zona de transición entre los dos tipos de epitelio se evidencia un discreto aumento en la dotación de células inflamatorias de tipo crónico, en el corion subyacente.

La unión escamo-columnar en los casos de entropión (Figs. 72, 73, 74, 75 y 76), se encontraba con frecuencia a diferente profundidad en una de las caras del canal cervical, respecto a su cara opuesta (Fig. 73).

En los casos de entropión la unión escamo-columnar puede no presentar actividad reparativa microscópica (Figs. 73, 74 y 76), pero con frecuencia se observa en la zona de la interfase la presencia de epitelio metaplásico de reparación (Figs. 78, 78, 80, 81 y 82), que puede sustituir tanto al superficial como al glandular de la zona de entropión. En ocasiones (Fig. 75), puede observarse en la unión escamo-columnar del entropión la presencia de una fina banda de epitelio escamoso inmaduro que, aparentemente, se introduce entre el corion y el epitelio columnar.

Un hallazgo común en los casos de entropión con actividad reparativa es la existencia de infiltrado inflamatorio en el corion, hecho poco notable en los casos inactivos.

b. Estudio ultraestructural del entropión.

Se observa en la unión escamo-columnar la presencia de células endocervicales con alteraciones significativas que consisten en discreta anisocariocitosis y presencia ocasional de inclusiones lipídicas (Fig. 83). En estas muestras se ha podido observar en algunos de los casos la presencia de cuerpos inclusión intranuclear de tipo gránulo-filamentoso (Fig. 84). El resto de las características de estas células son similares a las descritas en otras circunstancias, con presencia de gránulos de mucina, microvillis bien desarrollados, presencia de células ciliadas y elementos inmaduros con escasa mucoproducción y presencia ocasional de lúminas intracitoplasmáticas (Fig. 85).

IV. C. GRUPO TERCERO: Unión escamoso-columnar desplazada en localización ectocervical, con actividad reparativa (ectopia con actividad reparativa).

Corresponde a cuellos uterinos con proceso de reparación en actividad. En este grupo, el más numeroso, se ha obtenido un total de 20 casos (47,62 %) de pacientes con edades comprendidas entre 30 a 62 años, con una edad media de 44,50 años.

El estudio colposcópico revelaba la existencia de zonas de transformación típica o normal, en diferentes fases evolutivas.

El estudio microscópico del grupo muestra que existen dos tipos básicos puros de proceso reparativo, que se dan tanto en la ectopia cervical como también en aquellos casos en los que existe una destrucción del epitelio columnar (erosión).

En algunos casos el revestimiento de la ectopia o de la erosión se produce a partir del epitelio escamoso adyacente de la portio, que es lo que se conoce como epidermización ortoplásica o directa. Hubo un total de 3 casos de epidermización ortoplásica de forma aislada, lo que representaba un 7,14 % del total de las pacientes estudiadas, con edades comprendidas entre 43 a 50 años (edad media de 46,3 años). En la mayor

parte de los casos la reepitelización se lleva a cabo por metaplasia a partir de las células de reserva del epitelio columnar (**metaplasia escamosa o epidermoide**). En este subgrupo se obtuvieron 15 casos (35,72 % del total) con edades comprendidas entre 30 a 52 años, y con una edad media de 42,53 años. Además de los dos tipos básicos descritos de proceso reparativo, pueden darse conjuntamente las dos circunstancias anteriormente señaladas; **epidermización ortoplásica y metaplasia escamosa**. Aquí se obtuvieron un total de 2 casos, o sea, un 4,76 % de todos los casos estudiados que representaban edades comprendidas entre 51 a 62 años (edad media de 56,5 años).

IV. C. 1. Epidermización ortoplásica o directa.

a. Microscopía óptica de la epidermización ortoplásica.

El epitelio pavimentoso emite proyecciones sobre el epitelio columnar superficial (Fig. 86) y las boquillas glandulares, que pueden configurar a modo de lengüetas que cubren a dichas estructuras, sin que pueda evidenciarse hiperplasia de las células de reserva endocervicales en la proximidad de la zona de crecimiento epitelial.

En relación con esta zona de epidermización el estroma subyacente muestra un infiltrado inflamatorio con predominio linfocítico, evidenciándose asimismo elementos histiocitarios en escasa cantidad y polimorfonucleares en las zonas más superficiales, elementos que con frecuencia se localizan en el seno del epitelio pavimentoso. Este epitelio de regeneración puede presentar signos de atipia leve o moderada.

En continuidad con este epitelio se observan zonas denudadas y de fondo inflamatorio con pequeños vasos capilares en vecindad con la superficie libre, o islotes tapizados por una o varias capas de células pavimentosas poco diferenciadas. La presencia de islotes de células pavimentosas aparentemente aisladas de la zona de crecimiento directo se puede explicar porque este crecimiento epitelial se produce en lengüetas que se interanastomosan quedando áreas denudadas entre las zonas de anastomosis. Este fenómeno se pone en evidencia mediante el estudio con

microscopía electrónica de barrido, observándose en estas ocasiones como lengüetas de epitelio pavimentoso, que están en continuidad con el ectocervical rodean boquillas glandulares de epitelio columnar ectópico (Fig. 87).

Las zonas denudadas pueden estar en continuidad con otras revestidas por epitelio cilíndrico, que puede presentar marcada anisocariocitosis, generalmente con ausencia de mitosis, que se continúa con el epitelio columnar endocervical normal. Estas atipias celulares (Fig. 88) afectan asimismo al epitelio glandular próximo a la zona de reepitelización.

b. Estudio ultraestructural de la epidermización ortoplásica.

El epitelio pavimentoso en la epidermización ortoplásica ofrece características similares al epitelio originario adyacente (Figs. 89 y 90), la membrana basal aparece bien definida y el contorno del polo basal epitelial puede presentar pequeñas irregularidades. Las células más profundas del epitelio escamoso muestran citoplasma muy escaso y, de forma consistente contienen haces de tonofilamentos, no evidenciándose células carentes de dichas estructuras unidas a las adyacentes mediante desmosomas. En estas zonas de reparación es frecuente observar abundantes células inflamatorias intraepiteliales, así como pequeños vasos anómalos neoformados en el corion superficial.

El epitelio columnar adyacente a las zonas de reparación ortoplásica puede ofrecer características de normalidad, con núcleos basales y amplio citoplasma apical repletos de gránulos de mucina. Los ápex muestran microvillis bien desarrollado. Con frecuencia se observan núcleos circunscritos por muy escasa cantidad de citoplasma que suelen contener algunos granos de mucina y que pueden corresponder a células de reserva, de tipo endocervical, si bien la imagen no puede diferenciarse de forma absoluta de células endocervicales ordinaria cuyo citoplasma se localiza en otro plano de corte, ya que, aspecto similar observamos en los cortes transversales al eje mayor de las células que pasan por los polos

basales (Fig. 91). Junto a las células mucosecretoras descritas, se observan células ciliadas con su típico citoplasma claro interpuestas entre las anteriores (Fig. 92). Estas células ciliadas pueden presentar anomalías en la cillogénesis con presencia de grandes cilios cuyo seno está ocupado por numerosas unidades propias (Figs. 93 y 94). Volviendo al epitelio columnar, las alteraciones observadas en el epitelio próximo a la zona de reparación son de intensidad muy variable, si bien sólo se observan dos o tres alteraciones significativas: presencia de luminas intracitoplasmáticas con microvillis en todo el seno de la célula epitelial; grandes dilataciones de aspecto vacuolar repletas de mucinas, con menor concentración que los gránulos ordinarios; y presencia de cuerpos de inclusión intracitoplasmática microfilamentoso. La primera de las alteraciones descrita: lumina intracitoplasmática, es muy característica del epitelio endocervical de reparación. Estas luminas con gran frecuencia contienen microvillis (Figs. 95, 96 y 97) y pueden contener material granular similar a los gránulos de mucina típico.

La segunda alteración propia del epitelio endocervical reparativo es la existencia de grandes dilataciones intracitoplasmática carentes de microvillis y repletos de material granular similar a los gránulos de mucina (Fig. 96). Los dos tipos de alteraciones precedentes pueden aparecer en una misma célula (Fig. 97).

El tercer cambio encontrado en el epitelio columnar de reparación corresponde a la presencia de cuerpos de inclusión intracitoplasmática, de carácter microfilamentoso, que aparecen tanto en las células mucíparas como en las células ciliadas (Figs. 98, 99, 100 y 101). Estos cuerpos de inclusión miden 0.1- 0.2 micras de dimensión mayor, están rodeados en algunas zonas por una unidad de membrana y el material filamentoso parece acumularse en el retículo endoplásmico y no en la matriz. No hemos encontrado gránulos de mucina que contengan material filamentoso de características similares, por otra parte los contornos de estos cuerpos de inclusión son geométricos, lo que le confiere una

apariencia cristaloides. De forma ocasional se pueden observar inclusiones similares a los cristaloides de colesterol (Fig. 102).

Las alteraciones ultraestructurales descritas en el epitelio columnar de la zona de reparación se diferencian fácilmente de los cambios regresivos descritos más arriba en el epitelio columnar próximo a zona de erosión.

El estroma próximo a la zona de reparación ofrece unas características ultraestructurales dignas de mencionar siendo la más llamativas de ella la presencia de inclusiones microfilamentosas similares a las descritas en el epitelio endocervical de reparación (Figs. 103 y 104). Estas inclusiones suelen estar en relación con inclusiones lipídicas típicas.

De forma ocasional se pueden observar células mesenquimales indiferenciadas que poseen un cilio único bien desarrollado (Fig. 105).

En la zona de transición de los dos tipos de epitelio, columnar y escamoso (Figs. 106 y 107). Se observan como en otros casos mezclas de células pavimentosas y mucoproducidas o ciliadas. Ocasionalmente las células de esta zona de transición pueden presentar grandes núcleos de contorno cerebriiformes muy irregulares que dan a la célula una apariencia histiocitoide, no obstante la presencia de desmosomas define el carácter epitelial de estos elementos.

El corion en la zona de epidermización ortoplásica puede presentar pequeños vasos neoformados con endotelio muy prominente (Fig. 108). En el estroma próximo a la zona de erosión con proceso de reparación activo por epidermización ortoplásica o directa hemos observado, de forma ocasional, la presencia en el estroma de células mesenquimales indiferenciadas o con diferenciación mioide (Figs. 109 y 110).

IV. C. 2. Metaplasia escamosa.

a. Microscopía óptica de la metaplasia escamosa.

En este grupo, el hecho morfológico constante es la presencia de una banda de epitelio escamoso en diferentes estadios de maduración

entre el epitelio columnar y el escamoso maduro, en zonas de la interfase escamo-columnar (Fig. 111, 113, 118 y 133). El mencionado epitelio escamoso en maduración puede encontrarse revestido o entremezclado con células mucosecretoras endocervicales, y se ha originado en zonas previamente tapizadas por epitelio columnar monoseriado maduro, previa proliferación de células inmaduras subcolumnares. El epitelio inmaduro descrito corresponde al epitelio metaplásico de la zona-T o zona de transformación, característico de la unión escamoso-columnar "funcional". Este tipo de epitelio metaplásico inmaduro (Fig. 111), muy característico tanto en los cortes histológicos como en los frotis citológicos, también puede revestir parte o la totalidad de la superficie de los micropólipos del epitelio ectópico. Cuando este nuevo epitelio escamoso está totalmente diferenciado y maduro es morfológicamente indistinguible del epitelio pavimentoso maduro originario propio del ectocérnix.

El epitelio pavimentoso metaplásico inmaduro, observado con scanning (Fig. 112) no es tan aplanado como el pavimentoso maduro y es de menores dimensiones, poseyendo por otra parte las microcrestas típicas del epitelio pavimentoso maduro. El límite entre los dos tipos de epitelio, columnar y escamoso, en la zona de unión escamoso-columnar suele ser nítido cuando se observa con este tipo de microscopio.

En gran número de casos de este grupo es habitual encontrar zonas aisladas de hiperplasia de células de reserva del epitelio columnar por debajo del epitelio cilíndrico ectópico (Figs. 111, 113, 114, 115 y 116), como también es frecuente encontrar esta hiperplasia por debajo del epitelio de las "glándulas" endocervicales en el seno del corion (Figs. 111, 117, 136 y 137). Estas zonas de hiperplasia de células de reserva endocervicales podrían confundirse con un epitelio metaplásico inmaduro, pero sus células son más pequeñas y regulares. La maduración de este epitelio, que se hace diferenciándose hacia epitelio escamoso, y que con frecuencia está en relación con boquillas glandulares en el seno de la ectopia, produciría la reepitelización metaplásica de la misma. El

epitelio inmaduro descrito tiende a sustituir al epitelio cilíndrico superficial ectópico, de tal forma, que no es infrecuente observar por debajo del epitelio pavimentoso maduro adyacente glándulas endocervicales normales o quistificadas con su epitelio columnar parcial o totalmente sustituido por epitelio escamoso (Figs. 118, 120, 121 y 123).

No es infrecuente en las zonas de reparación mediante metaplasia observar zonas en las que el epitelio escamoso metaplásico está entremezclado con células mucosecretoras (Fig. 119), no pudiendo constatarse con microscopía óptica si existen o no en estas zonas células con doble diferenciación, escamosa y mucosecretora.

Este fenómeno coexiste, en alguna de las muestras, con la reepitelización a partir del epitelio del borde de la erosión.

El epitelio metaplásico una vez que ha madurado es similar al pavimentoso originario (Fig. 124), pero puede presentar en algunos casos o zonas dentro de un mismo caso, discretas hiperplasia parabasal, anisocariosis, hiperchromatismo y vacuolizaciones que no deben de confundirse con cambios displásicos; y que se encuadran dentro de los cuadros de atipia reparativa (Fig. 125).

El epitelio metaplásico cuando ha madurado en nada difiere del epitelio escamoso originario pudiendo mostrar sus células importante depósito glucogénico y menor pleomorfismo que cuando el epitelio metaplásico está en maduración.

Este epitelio presenta una adecuada estratificación madurativa (Fig. 126) con una capa basal nitidamente definida y, en las capas parabasales se observan imágenes mitóticas, en cantidad muy variable de unos casos a otros. A diferencia del epitelio escamoso originario, el estrato basal del epitelio metaplásico puede presentar grandes ondulaciones dando a dicho epitelio un aspecto "papilomatoso" (Fig. 127). Este epitelio no muestra cambios displásicos y con frecuencia reviste las desembocaduras de glándulas endocervicales subyacentes ectópicas, que han sido revestidas por el epitelio pavimentoso metaplásico reparativo. El

fenómeno es característico de dicho proceso. En otras ocasiones el epitelio escamoso maduro procedente de un epitelio metaplásico puede ser atrófico, con límite basal rectilíneo, y puede presentar vacuolizaciones intracitoplasmáticas (Fig. 128) de probable carácter artefactual, que deben de diferenciarse de las vacuolas perinucleares características de la atipia de reparación o de la atipia collocítica.

El epitelio de las glándulas atrapadas bajo la zona de epidermización no suele mostrar cambios displásicos, pero puede contener elementos inflamatorios intraepiteliales, además, las glándulas pueden estar quistificadas por la obstrucción de sus bocas excretoras. También puede existir un infiltrado inflamatorio en el estroma subyacente a la zona epidermizada; es variable de unas muestras a otras y está constituido fundamentalmente por linfocitos, células plasmáticas y algún eosinófilo. En algunas muestras estas zonas inflamatorias presentan un aspecto granulomatoso con evidente proliferación vascular y, en ocasiones, partículas extrañas en el seno de células gigantes multinucleadas, cambios que pueden estar en relación con la patología asociada a la ectopia (v.g. erosión) que hubiera tenido la paciente anteriormente.

Este tipo de epitelio es fácil de identificar mediante la microscopía electrónica de barrido (Fig. 129).

La unión escamo-columnar en los casos de ectopia con reparación por metaplasia escamosa ofrecen aspecto variable, si se comparan los casos entre sí, o si se comparan entre sí, zonas diferentes de un mismo caso. Así, puede observarse una interfase abrupta, en relación directa con boquillas glandulares (Fig. 130); o un infiltrado inflamatorio mixto (Figs. 117, 118, 120, 131, 132, 133, 134 y 135). Con gran frecuencia (Casos 28, 29, 31 y 37), pueden observarse en la zona de la unión escamo-columnar cambios hiperplásicos del epitelio columnar endocervical (Figs. 132, 133, 134, 135 136 y 137), ocasionalmente muy llamativos, con presencia de actividad mitótica, que no deben de interpretarse como cambio neoplásico. En estos casos las mitosis observadas fueron siempre típicas.

b. Estudio ultraestructural de la metaplasia escamosa.

El epitelio escamoso maduro de origen metaplásico es similar al escamoso originario. Sus características ultraestructurales están expuestas en la Tabla 7. Dicho epitelio posee numerosas prolongaciones relacionadas por desmosomas, amplio espacio intercelular, haces de tonofilamentos intracitoplasmáticos y puede contener glucógeno intracitoplasmático, la lámina limitante con el corion está bien definida, es de espesor uniforme y se relaciona con el polo basal epitelial por desmosomas. Ocasionalmente pueden observarse vacuolizaciones intracitoplasmáticas (Fig. 138), también visibles al microscopio óptico, que rechazan al núcleo y contienen glucógeno, cuyo carácter artefactual no puede descartarse.

Por otra parte, el epitelio escamoso metaplásico en proceso de maduración posee unas características morfológicas muy particulares, que detallaremos a continuación. El epitelio metaplásico llama la atención al microscopio electrónico por su manifiesto pleomorfismo (Figs. 139 a 152) sobre todo cuando dicho epitelio es inmaduro, con frecuencia el espacio intercelular es amplio y aparece ocupado por filopodias unidas entre sí por desmosomas. Suelen observarse asimismo con cierta frecuencia espacios vacuolares intracitoplasmático que contienen material finamente granular (Figs. 139, 142, 145 y 146). Los núcleos de las células metaplásicas suelen poseer indentaciones, gránulos heterocromáticos y los nucléolos suelen ser prominentes. El epitelio metaplásico está separado del estroma por una basal bien definida, con frecuencia se observa una capa de células basales de menor dimensiones y de citoplasma mucho más escaso que las capas superiores (Fig. 139) que pueden corresponder a células de reserva. En estas células de reserva no se identifican haces de tonofilamentos. La membrana basal del epitelio metaplásico continúa está unida a hemidesmosomas de la capa basal del epitelio metaplásico y a la vez está unida a la colágena del corion por fibrillas de anclaje (Fig. 140).

El epitelio metaplásico de reparación ofrece de unos casos a otros un grado variable de maduración, así, en los epitelios metaplásicos más maduros puede observarse como las células de la capa basal poseen mayor cantidad de citoplasma que en los epitelios más inmaduros (Figs. 141 y 144).

El epitelio metaplásico reparativo con gran frecuencia muestra vacuolizaciones intracitoplasmáticas (Figs. 142, 145 y 146), estas vacuolizaciones se encuentran a cualquier nivel del espesor del epitelio metaplásico, incluso en las células basales, contienen un material finamente granular que morfológicamente corresponde a glucógeno en cuyo seno con gran frecuencia se observan cuerpos mielinoideos. El epitelio metaplásico muestra con gran frecuencia espacios intercelulares muy amplios y zonas muy pobres en hemidesmosomas (Figs. 142 y 145), lo que explica la gran tendencia descamativa de este tipo de epitelio hecho conocido en la práctica citológica. A la vez el característico pleomorfismo de este epitelio en maduración típico de la citología también se observa en la microscopía electrónica con presencia de células estrelladas o de forma muy variable, e incluso pueden identificarse células con núcleos polilobulados o múltiples (Fig. 143). En algunos casos puede observarse con gran frecuencia en los citoplasmas de las células metaplásicas cuerpos mielinoideos intracitoplasmático generalmente en relación con mitocondrias (Fig. 144). Las células superficiales del epitelio maduro diferenciado de origen metaplásico en nada difieren desde el punto de vista ultraestructural de las del epitelio originario (Fig. 147).

La zona de interfase entre el epitelio metaplásico escamoso y el epitelio columnar puede mostrar una gran heterogeneidad celular (Figs. 148, 149, 150 y 151) observándose epitelio pavimentoso con las características anteriormente descritas y en relación con el mismo epitelio endocervical muy pleomórfico con frecuente presencia de vacuolas intracitoplasmáticas que pueden contener material mucinoso y microvillis.

Las células que contienen gránulos de mucina suelen poseer microvillis en su superficie libre o en el seno de lúminas intracitoplasmáticas como ya hemos mencionado. Estos tipos celulares pueden aparecer entremezclados (Figs. 149 y 151), pero es de destacar que en general en estas zonas las células o poseen abundantes tonofilamentos o poseen gránulos de mucinas, siendo muy escaso los elementos ricos en ambos tipos de estructura simultáneamente, no obstante dicha circunstancia puede darse, y ha sido observado en nuestro material de forma ocasional (Figs. 150 y 151).

En estas zonas de reparación pueden observarse células endocervicales muy poco diferenciadas con presencia de escasa cantidad de gránulos de mucina (Figs. 152 y 153).

En la proximidad de la célula de reparación, pero más alejada de la interfase se evidencian células columnares de características más acordes con la normalidad (Fig. 154) con amplio citoplasma y eje mayor perpendicular a su superficie libre celular y producción de mucina polarizada y más alejadas aún células endocervicales normales (Fig. 155).

No es infrecuente en esta zona de reparación encontrar células descamadas tanto de tipo columnar como pavimentoso, las primeras pueden ofrecer imágenes similares a células caliciformes o a células "en anillo de sello", con grandes dilataciones repletas de mucinas inmersa en material mucinoso cervical (Fig. 156).

En estas zonas de reparación, al igual que sucedía en otros grupos no es infrecuente evidenciar áreas de microerosión con denudación total del epitelio y fenómenos de migración de leucocitos a través de la membrana basal cervical (Fig. 157). Asimismo, de forma ocasional, se ha observado presencia de leucocitos neutrófilos en el interior de lúminas intracitoplasmáticas de células columnares en la zona de reparación (Fig. 158). En estas zonas puede evidenciarse además un llamativo componente inflamatorio con presencia de abundantes linfocitos y células plasmáticas (Fig. 159).

En el corion, en la zona de reparación con metaplasia, suele mostrar los componentes habituales del mismo, con presencia de elementos inflamatorios cuando existen fenómenos de erosión. En ocasiones se observa un marcado componente fibroblástico (Figs. 160 y 161), que puede encontrarse en relación con abundante formación de colágena fibrilar madura (Fig. 162), indicativa del proceso de reparación estromal con "cicatrización". Los vasos del corion en la zona de reparación pueden presentar paredes gruesas y suelen estar rodeadas de células inflamatorias (Fig. 163).

En el seno del corion, además puede observarse células mesenquimales indiferenciadas parcialmente rodeadas por material de membrana basal, cuyo significado desconocemos (Fig. 164). Estas células poseen núcleos heterocromáticos y con gran frecuencia contienen inclusiones lipídicas. No hemos observado presencia de hemidesmosomas en estas células estromales.

IV. C. 3. Coexistencia de metaplasia escamosa y epidermización ortoplásica.

a. Microscopía óptica.

El estudio de las muestras de este grupo muestra, en un mismo caso, la concomitancia de los procesos reparativos fundamentales anteriormente descritos, con presencia por tanto de crecimiento por continuidad del epitelio pavimentoso originario en los bordes de las zonas de erosión (Fig. 165) y, simultáneamente, metaplasia a partir de las células de reserva endocervicales.

b. Estudio ultraestructural.

En este grupo la microscopía electrónica aporta hallazgos comunes a los grupos metaplasia y epidermización. El epitelio escamoso no difiere en nada del descrito en la epidermización, evidenciándose la presencia en el polo basal de las células pavimentosas de complejos de unión con presencia de fibrillas de anclajes tal como fueron descritas en los grupos precedentes. En el corion subyacente se evidencian elementos

mesenquimales poco diferenciados de aspecto fibroblastoides próximo a la membrana basal (Fig. 166). El epitelio columnar en estas zonas puede presentar focos de denudación o de erosión verdaderas (Fig. 167), con presencia de células columnares descamadas o en vías de descamación. Las células columnares en vía de descamación primero pierden su relación en sus superficies laterales quedando adheridas a la membrana basal por su polo basal, y posteriormente se desprenden de dicha membrana basal. En estas zonas de erosión al igual que sucedía en otros grupos el corion subyacente muestra un marcado componente linfo-plasmocítico (Fig. 168). El epitelio columnar más alejado de la zona de reparación es epitelio columnar normal con amplio citoplasma repleto de gránulos de mucina (Fig. 169 y 170). En la proximidad de la zona de reparación, no obstante, es frecuente encontrar glándulas endocervicales cuya luz aparece ocupada por leucocitos (neutrófilos) (Fig. 171). El epitelio de estas glándulas puede presentar cierto grado de atipia con preservación de su cociente núcleo/citoplasmático (Fig. 172). En este grupo también pueden observarse en las células columnares más alejadas de la zona de reparación activa la presencia de cuerpos de inclusión microfilamentosos, de 0.1-0.2 micras de dimensión mayor, en el citoplasma apical (Fig. 173).

En resumen, la reparación cervical es un proceso complejo, con mecanismos interrelacionados, cuya exposición esquemática, a la luz de nuestros hallazgos queda reflejada en la Tabla 8.

V. DISCUSSION.

V. DISCUSION.

Como se indicó en el apartado de Material y Métodos hemos hecho un estudio global de los cambios que se producen a nivel de la unión escamoso-columnar, considerando estos cambios en dos apartados: A. Sobre el revestimiento epitelial en ausencia de actividad reparativa; y B. Sobre los procesos reparativos, que consideraremos a continuación.

V. A. SOBRE EL REVESTIMIENTO EPITELIAL EN AUSENCIA DE ACTIVIDAD REPARATIVA.

El epitelio cervical normal, fuera de la zona de transformación, está sujeto a cambios muy dinámicos de maduración y exfoliación de sus células (83). La actividad metabólica queda reflejada tanto en la superficie y en el interior de la célula (84,85), manifestándose por la cantidad de glucógeno intracitoplasmático y otros cambios.

Circunscribiéndonos a la zona de transición escamoso-columnar, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio, encontramos, en la gran mayoría de los casos, la presencia de una fina banda de epitelio escamoso metaplásico, ya sea con una maduración incompleta (metaplasia inmadura), o, en algunas ocasiones, un epitelio pavimentoso maduro (metaplasia madura), que es similar al epitelio ectocervical originario, circunstancia también objetivable al microscopio electrónico, tanto de barrido como de transmisión. El estrato basal del epitelio escamoso metaplásico, presenta grandes ondulaciones no observables en el estrato basal del epitelio escamoso original, que suele presentar un estrato basal de suaves ondulaciones y carente de papilas conjuntivas. Esto confirma los hallazgos observados por López-Marín (44). En ninguno de los casos se evidenciaron alteraciones de tipo displásico, en el mencionado epitelio metaplásico.

Otras de las características de la zona de cérvix revestida por el epitelio pavimentoso poliestratificado metaplásico maduro, es la presencia en todos los casos, de glándulas endocervicales o de quistes de retención de las mismas (huevos de Naboth) por debajo de dicho epitelio,

como también de la existencia de un infiltrado inflamatorio más o menos prominente en el estroma superficial de la zona epidermizada, además, era un hecho destacable la presencia de una proliferación vascular especialmente a nivel del epitelio que recubre los quistes de retención, tal como ha sido observado por Mateu-Aragonés (25).

Comparando los resultados obtenidos en nuestro material, entre los diferentes grupos, podemos añadir que la presencia de epitelio metaplásico inmaduro era más patente en los grupos donde existía una actividad reparativa.

Sobre los aspectos ultraestructurales referentes al epitelio cervical en ausencia de actividad reparativa, se acepta que las células de la capa basal o germinativa son las que dan origen a dicho epitelio, observaciones basadas en la localización de las figuras mitóticas y en la apariencia inmadura de las células en capas inferiores en contraste con su gradual diferenciación (86).

A nivel ultraestructural es de destacar en el epitelio pavimentoso la presencia de desmosomas en el espacio intercelular. Son las estructuras encargadas de establecer en gran medida la adhesión de las células epiteliales, formando los "puentes intercelulares" observados a través del microscopio óptico. Los desmosomas se encuentran en las zonas de contacto de las filopodias, que corresponden a las finas prolongaciones citoplasmáticas que en gran número se presentan configurando el contorno celular. Los desmosomas son más numerosos según ascendemos en el espesor del epitelio.

El espacio intercelular es más llamativo a medida que nos hallamos en las capas más superiores, siendo mínimo o inaparente a nivel de las células basales. Asimismo es poco aparente en las capas superficiales. En estos espacios intercelulares suele observarse la presencia de células no epiteliales en migración, que son más frecuentes en la capa basal, pero que también han sido identificadas en capas más superficiales (15). Así, hemos observado con cierta frecuencia la

presencia de linfocitos en el seno de la capa basal del epitelio escamoso original. Además, al igual que otros autores (17,33,34,37), también hemos observado células de Langerhans a nivel del espacio intercelular del epitelio escamoso, localizadas sobre todo en la capa basal y en algunos casos en el tercio medio del epitelio. Este tipo de células presentaban las mismas características citoplasmáticas que fueron observadas por otros autores (4,31,33,34,37), con presencia de inclusiones citoplasmáticas ultramicroscópicas, que suelen tener forma bastoniforme o en raqueta (gránulos de Langerhans), pero que pueden adoptar configuración muy variable. Este tipo de célula ha sido observada en el epitelio ectocervical normal como también a nivel de la zona de transformación en diferentes etapas de la vida de la mujer (17,37), incluso, en estadios precoces de reparación después de tratamiento con electrocauterio o laser (34), asimismo, para Morris y cols. (37), las células de Langerhans están aumentadas en procesos de metaplasia escamosa inmadura. En la actualidad se considera a la célula de Langerhans como elemento de carácter inmunitario, tal vez relacionado con fenómenos de presentación antigénica.

A nivel de los puentes intercelulares observamos, en el seno del citoplasma, haces de tonofilamentos que van a anclarse en los desmosomas. Los tonofilamentos están presentes en todo el espesor del epitelio, desde la capa basal a la capa superficial (85). Para Feldman y cols. (15), la concentración de tonofilamentos en varias capas celulares por encima de la capa basal puede aumentar, disminuir o permanecer constante, pero a nivel de las capas más superficiales están dispersos y menos concentrados. Las tonofibrillas pierden su identidad en las células superficiales, admitiéndose actualmente que su función es de sostén o resistencia del epitelio.

El citoplasma de las células escamosas presenta variaciones volumétricas en cada una de las capas estudiadas, siendo menos abundante en la capa basal, pero en cambio se observan en dicha capa un mayor número de organelas si se compara con células de otras capas. Según los trabajos

de Vesterinen y cols. (83), la abundancia de mitocondrias y de ribosomas en el citoplasma indican la existencia de una gran actividad biosintética. Igual ocurre con la cantidad de glucógeno, que es escasa a nivel de la célula basal para ir aumentando según vamos ascendiendo a los estratos más superiores y según la fase del ciclo menstrual. Feldman y cols. (15), no encontraron glucógeno en las células basales, describiendo su presencia en las células más superficiales. La cantidad de glucógeno varía, tanto si se comparan unos casos a otros, como si se compara zonas diferentes de un mismo caso. Según Asworth y cols. (14), el aparato de Golgi de estas células intervendría directamente en la elaboración del glucógeno dentro del citoplasma.

El núcleo también ofrece aspecto diferente según el tipo celular, siendo voluminoso en la célula basal para ir disminuyendo a lo largo de las capas más superficiales, de modo que, en la célula superficial el núcleo suele ser más pequeño y heterocromatínico o francamente picnótico. Es de destacar que, en el epitelio pavimentoso originario, sólo a nivel de la capa basal es posible observar la presencia de mitosis.

La membrana basal o limitante, se halla por debajo del polo basal de la célula basal, separa la célula epitelial del estroma (87) y tiene un espesor de 300 a 400 angstrom. La membrana basal de la microscopía óptica, a su vez está constituida por la lámina lúcida y la lámina densa, características de la microscopía electrónica (15,49,88). La lámina lúcida es una banda de baja densidad electrónica situada entre la membrana celular y la lámina densa, ésta a su vez presenta una mayor densidad electrónica y se encuentra situada por debajo de lámina lúcida y por encima del estroma cervical. La lámina densa correspondería a la actualmente denominada lámina limitante, término más adecuado desde el punto de vista ultraestructural.

La interfase epitelio-estroma es un enclave fundamental en el diagnóstico del carcinoma "in situ". Dicha membrana, además de aportar

sostén, actúa como filtro semipermeable. Entre el plasmalema basal y el estroma encontramos unas estructuras de adhesión, los hemidesmosomas, cuya función fundamental es servir de anclaje entre el epitelio y el estroma.

El hallazgo de cuerpos de inclusión intranucleares, del tipo gránulo-filamentoso, lo hemos podido observar, en el epitelio pavimentoso en algunos casos de entropión. Se observan en el seno del núcleo de las células y se identifican como acumulos microfibrilares o granulofilamentosos, de 600-800 nanómetros de diámetro, rodeados de un halo claro. Sus fibrillas adoptan una disposición concéntrica o anular. Estos cuerpos de inclusión fibrilares o granulofilamentosos son similares a los encontrados por Bonilla-Musoles (4), que los describe sobre todo en las células intermedias, y también en el resto de los estratos del epitelio pavimentoso. Han sido observados en una extensa variedad de tejidos normales y neoplásicos, así como también en procesos reparativos. Algunos autores los consideran como constituyente normal del núcleo y aumentan en número y tamaño ante determinados estímulos (inflamaciones, inmunológicos y hormonales).

Sobre el epitelio cilíndrico normal, el endocérnix se encuentra tapizado por un epitelio cilíndrico alto, monoestratificado, con núcleos basales, que se encuentra constituido por células mucosecretoras, escasas células ciliadas y células de reserva. Un hecho a destacar, característico del epitelio columnar, es la ausencia de mitosis, hecho constatado en nuestro material y ya observado por la mayoría de los autores, aunque para Minh y cols. (71), encuentra en condiciones normales, pero muy raramente, mitosis en el epitelio del endocérnix.

Histológicamente, en algunos casos el epitelio columnar puede presentar el núcleo en la zona media de la célula e incluso en la zona más apical. Según parece estas localizaciones menos habituales del núcleo están en relación con situaciones de secreción activa (ovulación), o bien, a cambios hiperplásicos hormono-dependientes de dicho epitelio (4,44).

A nivel del ectocérvix, nuestros estudios mediante microscopía óptica, han revelado que el epitelio ectópico es similar al epitelio endocervical normal, aunque la profundidad de las glándulas es menor en la portio vaginal que en el interior del conducto cervical, tal como lo ha descrito Kern (61). El epitelio ectópico suele configurar las típicas formaciones micropolipoides o papilares que constituyen una característica fundamental del mismo, ya evidenciables en colposcopia. Se ha podido mostrar que en dicho epitelio ectópico la ausencia de actividad reparativa se correlaciona fundamentalmente con la ausencia de hiperplasia de células de reserva.

Las micropapilas de la ectopia están cubiertas por un epitelio monoestratificado mucosecretor columnar o aplanado, que reviste a un eje conjuntivo. Estas estructuras son fácilmente identificables, como hemos constatado con el microscopio electrónico de barrido. La zona central de las vellosidades contiene varios vasos sanguíneos de finas paredes que suele ser característico de las ectopias de tipo papilar y que contrasta con la ectopia de tipo simple donde prácticamente existe una ausencia de vasos. Con gran frecuencia el estroma de las micropapilas contiene numerosos leucocitos.

En nuestro material se constató que el límite entre los epitelios cilíndrico y escamoso era brusco cuando no existía una tendencia a la epidermización. En cambio, en aquellos casos donde existía una actividad reparativa era evidente una zona de transición constituida por un epitelio metaplásico que separaba al epitelio columnar del epitelio escamoso original.

Respecto a la ultraestructura del epitelio columnar normal, estudios previos han definido las características electromicroscópicas de las células muco-secretoras, así como de las células ciliadas, y de las células de reserva del epitelio del canal endocervical (51).

Las células columnares se encuentran separadas del estroma por una membrana basal continua, similar a la existente en la interfase entre

el epitelio pavimentoso y el estroma. Esta lámina limitante o basal del epitelio columnar está constituida por una fina banda continua de material granular electrondenso y es similar al que presenta el epitelio pavimentoso. La membrana basal clásica, al igual que la del epitelio pavimentoso, estaría constituida por dos láminas, una electrónicamente densa, lámina densa o lámina basal, y otra de baja densidad electromicroscópica o lámina lúcida (15,49), interpuesta entre la membrana basal epitelial y la anterior. En relación con la membrana celular se observan las estructuras de adhesión conocidas como hemidesmosomas que a su vez están relacionadas con la lámina basal, hecho que contrasta con las observaciones de Feldman y cols. (15), que no observan hemidesmosomas a nivel de la célula basal. En general se ha prestado escasa atención a las estructuras microfilamentosas que unen entre sí la membrana celular basal en la zona del hemidesmosoma con la lámina basal, estructuras que morfológicamente son similares a los filamentos de anclaje descritos en los epitelios pavimentosos. De manera que, en la interfase epitelio-estroma se establece una estructura interrelación constituida por: hemidesmosomas-filamentos de anclaje-membrana basal-fibrillas de anclaje-corion. Los hemidesmosomas del epitelio columnar, estructura a la que hemos prestado especial atención, son idénticos a los encontrados en el epitelio pavimentoso, pero menos abundantes y de menores dimensiones. Por otra parte, las células columnares presentan a nivel basal unas irregularidades que, para algunos autores (49), parecen estar condicionadas por las variaciones hormonales que se presentan a lo largo de las distintas fases del ciclo genital. Su función parece estar relacionada con el intercambio de líquidos entre la célula y su medio ambiente.

A nivel del espacio intercelular se pueden observar los desmosomas, que a igual que en el epitelio pavimentoso van a constituir uno de los componentes de la estructura de unión de las células columnares. La presencia de desmosomas en este epitelio ha sido negada por

algunos autores (4,14), y otros afirman su frecuencia (15,49,50,51), nosotros al igual que Vesterinen y cols. (83), los encontramos en gran número, pero en menor proporción que en el epitelio pavimentoso.

En los polos apicales de las células columnares existe otra estructura de unión descrita por algunos autores (4,15,49) como "limbo de cierre", banda de cierre o complejo de unión, que son condensaciones citoplasmáticas oclusivas situadas en la membrana celular localizadas en el espacio intercelular a nivel de la luz glandular. De modo que, tanto los desmosomas como las numerosas filopodias y el complejo de unión serán las estructuras encargadas de estabilizar la unión intercelular. Otro hecho a destacar es la presencia, también en este epitelio, de células linfoides en localización intraepitelial.

Las células secretoras son las más numerosas de los tres tipos que constituyen el epitelio columnar. Se caracterizan por presentar un citoplasma amplio y espumoso debido a los numerosos gránulos de mucina, dando una imagen en panal. Estos gránulos pueden presentar aspectos y con frecuencia granulaciones de diversa densidad electromicroscópica, como han señalado otros autores (4,15,47,49). La presencia de glucógeno en estas células ha sido demostrado por Gould y col. (74). Feldman y cols. (15) lo encuentran en raros casos y en escasas partículas. El núcleo en las células secretoras se encuentra situado generalmente a nivel basal, pero también han sido descritos tanto a nivel apical como en situación central, presentando una diversidad en su morfología que parece estar más relacionado según la fase hormonal en que se encuentre. En determinados cortes tangenciales hemos observado al igual que Feldman y cols. (15), una pseudoestratificación nuclear, encontrando el núcleo situado en diferentes localizaciones, ya sea, tanto a nivel basal como en situación apical o en posición central. El nucléolo puede ser único, pero en general suele ser doble y prominente. En nuestro material, la presencia de glucógeno es un hecho poco relevante.

Otra de las características de las células mucosecretoras es la presencia de microvellosidades, que situadas a nivel del borde apical celular se encuentran en gran número, dependiendo a su vez del grado de actividad celular (74,84). A este nivel, la membrana celular aparece rota, con imagen de gemaciones que parecen desprenderse en la luz celular, debido a la eliminación de las secreciones. Es de destacar, que en los casos de ectopia sin actividad reparativa, la presencia de las microvellosidades parece ser mucho más numerosa que en el epitelio columnar normal, además de tener una mayor tendencia a la ramificación, hecho que no hemos constatado en la literatura consultada.

Las células ciliadas las encontramos en numerosas ocasiones dispersas entre las células mucosecretoras, siendo más abundante en la segunda mitad del ciclo menstrual (74). Una característica fundamental es la de presentar abundantes cilios vibrátiles a nivel de su borde apical, con un patrón estructural de 9 x 2. Al contrario de las células mucosecretoras presentan un citoplasma con elevada densidad electrónica y no se observaron gránulos de secreción. Chapman y cols. (50) consideran que estas células, descendientes de las células ciliadas del tracto de Müller, tienen la propiedad de perder los cilios y transformarse en células secretoras. La posibilidad de formar cilios sería más primitiva que la de secreción y las células ciliadas serían las que persistirían desde las primeras etapas del desarrollo ontogénico.

Las células de reserva presentan unas características que la diferencian del resto de las células que componen el epitelio columnar. Las hemos observado en la zona más profunda del epitelio, con su eje mayor paralelo a la membrana basal, de manera que su borde libre no llega a la luz glandular. Son células redondeadas, de citoplasma más claro que el resto de las células que la rodean, rico en ribosomas, escasas organelas y con ausencia de gránulos de secreción. No hemos observado la presencia de glucógeno en estas células, todo lo contrario a lo observado por Gould y col. (74). El núcleo, es regular y ovoideo. Igual que las otras células,

están provistas de filopodios que se relacionan con los de las células adyacentes a través de los desmosomas. En cambio, Minh y cols. (71), no logran apreciar la presencia de desmosomas, considerando que las células de reserva estarían únicamente relacionadas entre sí por tenues proyecciones de la membrana celular; asimismo, algunas células de reserva estarían unidas a las células cilíndricas suprayacente por "esbozos" de desmosomas. Para algunos autores (46,47), estas células empiezan a tener organelas cuando comienzan a adquirir actividad secretora. No hemos encontrado referencias sobre la presencia de lúminas intracitoplasmáticas en el epitelio columnar secretor, en condiciones normales.

Las inclusiones filamentosas intracitoplasmáticas observadas por nosotros en numerosos casos, en los diferentes grupos, se observan en escasas ocasiones en el citoplasma de las células ectópicas. Este tipo de inclusiones intracitoplasmáticas sólo han sido descritas de forma ocasional (50), y su presencia no ha sido interpretada en ninguna de las publicaciones referenciadas. Dada su estructura y localización, creemos que podría tratarse de algún tipo de proceso degenerativo de los propios gránulos de mucinas.

V. B. SOBRE LOS PROCESOS REPARATIVOS.

Los procesos reparativos que asientan en el cuello uterino, fueron examinados según los resultados obtenidos en el presente estudio. Estos procesos reparativos asientan sobre los epitelios cervicales, y sobre todo a nivel de la unión escamoso-columnar, zona-T o zona de transformación, y se inician a partir de haberse establecido una ectopia cervical o bien previa erosión de los epitelios cilíndrico o escamoso.

En nuestro material hemos observado, igual que otros autores, que la reparación cervical se puede realizar a través de dos procesos: la epidermización ortoplásica y la metaplasia escamosa, como también existe la posibilidad, según nuestras observaciones, que la zona de lesión sea reparada simultáneamente por ambos tipos de proceso.

En cuanto al primero de los mecanismos reparativo mencionados, esto es la epidermización ortoplásica, se ha observado igualmente en diferentes fases evolutivas.

Meyer (3), describió este mecanismo, por el que la reepitelización del cuello se produciría por infiltración en continuidad por células basales del epitelio pavimentoso normal adyacente entre las células columnares y la membrana basal. Este mecanismo actualmente parece no tener gran aceptación. Para algunos autores (3,73), el estímulo desencadenante de este proceso reparativo sería fundamentalmente de tipo inflamatorio con destrucción previa del epitelio cilíndrico que recubre el ectocérvix creando una verdadera zona erosiva.

En nuestra casuística, en el estudio histológico de la epidermización ortoplásica, llama la atención que en una fase inicial existe una hiperplasia de la capa basal del epitelio escamoso adyacente, con presencia de figuras mitóticas, pero esta hiperplasia desaparece cuando este epitelio de reparación muestra signos de estratificación y diferenciación, tal como ha sido observado por Casanova (76). Con cierta frecuencia la capa basal aparece desestructurada y su límite no aparece tan nítido como en el epitelio original, hecho que se visualiza con claridad con la tinción tricrómica de Masson. Todos estos hechos darán lugar al epitelio pavimentoso que va a recubrir la zona de ectopia, cuyo espesor es menor que el del epitelio escamoso maduro, y que, en forma de lengüeta se va a extender de forma progresiva sobre la zona de lesión. En algunos casos hemos observado que este epitelio escamoso pasa por encima de las desembocaduras de las glándulas obstruyéndolas y dando lugar a quistes de retención (huevos de Naboth), siendo característico que el epitelio pavimentoso que lo recubre está muy adelgazado. No hemos observado en este tipo de reparación que el epitelio escamoso avance por debajo del epitelio columnar lo levante y después lo reemplace, punto de vista defendido por algunos pioneros del estudio de la dinámica de estos procesos (3), tal como ya ha sido mencionado.

Este mecanismo reparativo, lo hemos encontrado de forma más frecuente que lo que cabría suponer según los resultados de otros autores. Y es especialmente frecuente observarlo asociado a la metaplasia escamosa, por lo que debe ser considerado durante el proceso reparativo. La epidermización ortoplásica de forma aislada sólo pudimos constatarla en tres de nuestros casos.

Otra característica de la epidermización ortoplásica o directa que hemos observado en algunos casos es que, en el caso de existir una destrucción del epitelio cilíndrico (erosión verdadera), la reparación se produce en forma de lengüetas que se interanastomosan, quedando islotes de células columnares aisladas de la zona de crecimiento directo, por lo que pueden quedar áreas de ectopia entre las zonas de anastomosis, hecho por otra parte evidenciable con la colposcopia.

En relación al segundo proceso reparativo, la metaplasia escamosa, se han postulado diversos mecanismos que pueden desencadenarlo. Por un lado se ha mantenido que un estímulo que podría desencadenar el proceso reparativo sería el pH vaginal ácido al que estaría sometida la ectopia cervical (16,65,73), como también se ha establecido que otro factor que podría desencadenar la metaplasia de forma indirecta sería el estímulo hormonal (8,16,63,72). En relación a la histogénesis, estamos de acuerdo con numerosos autores (8,16,48,57,69,70,71), en cuanto a que la metaplasia escamosa se desarrolla a partir de la proliferación y consecuente diferenciación escamosa de células de reserva del epitelio endocervical.

Mediante el microscopio óptico hemos podido observar células de tamaño reducido y de núcleo redondo situado por debajo del epitelio columnar. Histológicamente nuestro estudio confirma los hallazgos de muchos autores (15), que reseñan la hiperplasia de las células de reserva endocervicales en aquellos casos donde existe una actividad reparativa. De forma que era evidente encontrar esta hiperplasia por debajo del epitelio columnar de las vellosidades, en el fondo de las glándulas, e

incluso hemos llegado a observarla en zonas altas de endocérnix, como también en otros casos en el seno de una zona de erosión verdadera y sin relación de continuidad con la zona de unión escamoso columnar. Podemos añadir que la hiperplasia de elementos inmaduros y posteriormente su estratificación y maduración es un hecho característico de la metaplasia escamosa. En cambio, estas células eran menos evidentes en los casos donde no existía una actividad reparativa como era en aquellas pacientes que no presentaban una actividad sexual o eran menopaúsicas. Esta hiperplasia de las células de reserva ha sido interpretada como un estadio precoz de la metaplasia escamosa.

Las diferentes fases de la metaplasia presentan unas características idénticas en todos los casos de nuestro estudio. El aumento del número de hileras de células de reserva, así como la maduración de sus elementos, es el fenómeno que dará lugar a un epitelio escamoso inmaduro en el que se observan células cuyo citoplasma es eosinófilo y de dimensiones menores a las del epitelio pavimentoso más adyacente. Este epitelio es quien va a sustituir al epitelio columnar ectópico, de forma que pueden encontrarse en algunos casos por debajo del epitelio pavimentoso maduro adyacente glándulas endocervicales o quistificadas.

Este epitelio inmaduro presenta una característica que viene determinada por su menor contenido de glucógeno que el epitelio escamoso normal (4,61), que consiste en que su imagen colposcópica presenta una reacción yodonegativa, pero debemos de añadir que esto no es un hecho característico del epitelio inmaduro, ya que tiene también lugar en los epitelios atípicos. Sin embargo este fenómeno es de interés en cuanto a la evolución de las lesiones epiteliales.

El epitelio metaplásico, sea cual fuere su momento madurativo (45), es más delgado y más denso que el epitelio escamoso normal. También se puede observar el epitelio escamoso metaplásico tapizando glándulas endocervicales. Estos elementos glandulares fueron encontrados en

diferentes estadios de epidermización, desde aquellas glándulas que únicamente tenían obstruido su orificio de evacuación dando lugar al desarrollo de un quiste de retención, hasta aquellas cuya luz está completamente ocupada por epitelio escamoso metaplásico. Estos hallazgos están en concordancia con los de Fernández-Cid (45).

Existe escasa información relativa a los aspectos ultraestructurales del proceso reparativo, así como de la posibilidad de regeneración del epitelio endocervical. Una cuestión debatida también es la existencia de verdaderas células indiferenciadas de reserva endocervical y de su probable doble potencialidad para dar lugar a elementos columnares y pavimentosos.

Por tanto se deberá tener en cuenta en estos procesos la posibilidad de regeneración del epitelio columnar como tal, es decir la existencia de un epitelio de reparación endocervical. La epidermización ortoplásica y la metaplasia escamosa son no obstante los procesos fundamentales de reparación en sentido estricto.

El epitelio columnar de reparación ha sido descrito por diversos autores, pero únicamente desde el punto de vista de la microscopía óptica. No tenemos referencias de estudios sobre su ultraestructura. En nuestro material hemos tenido ocasión de estudiarlo en numerosos casos. Según nuestros hallazgos, el epitelio columnar de reparación muestra anomalías en la ciliogénesis con presencia de grandes cilios, además de otras alteraciones como son: la presencia de lúminas intracitoplasmáticas, grandes dilataciones vacuolares y los cuerpos de inclusión intracitoplasmática microfilamentosos. Todas estas alteraciones, del epitelio columnar de reparación, aparecen tanto a nivel de las células mucíparas como en las células ciliadas.

Un hecho a destacar en la epidermización ortoplásica es la presencia de abundantes células inflamatorias a nivel intraepitelial.

En la zona de transición entre el epitelio columnar normal y el escamoso, puede observarse con frecuencia epitelio de reparación tipo

endocervical mezclado con células pavimentosas también de reparación. De forma ocasional, se identifican células epiteliales con grandes núcleos de contorno cerebriforme, que se diferencian de ciertos tipos de histiocitos por la presencia de desmosomas, que son característico de las células epiteliales.

A continuación pasaremos a considerar los aspectos ultraestructurales de la metaplasia escamosa. Para Lawrence y col. (48), la metaplasia escamosa se define como el proceso por el cual áreas de epitelio columnar fisiológico son sustituidas por un epitelio escamoso estratificado y maduro. En el proceso reparativo por metaplasia escamosa el epitelio metaplásico se destaca por su pleomorfismo celular sobre todo cuando este epitelio es muy inmaduro, ofreciendo de unos casos a otros un grado variable de maduración.

En un primer estadio, la metaplasia escamosa reparativa va a iniciarse a nivel de las células de reserva endocervicales, aunque para Schellhas (86), el origen de la célula metaplásica escamosa no está todavía claro. Los estudios ultraestructurales de Lawrence y col. (48), han observado que la mayoría de las células de reserva endocervicales no muestran signos de diferenciación escamosa ni secretora. La capa de células basales que hemos observado con cierta frecuencia, corresponde a células de reserva, esto puede interpretarse como un estadio muy inicial en la génesis de la metaplasia. Para ciertos autores (15,89), la presencia de hasta una simple hilera de células de reserva pueden indicar una hiperplasia. Esta hiperplasia de las células de reserva estaría a su vez revestida por células columnares de aspecto normal. Las mencionadas células de reserva se caracterizan, también según nuestros hallazgos, por ser células indiferenciadas, es decir que no presentan las características de las células escamosas o de las secretoras. Son de menor tamaño, con citoplasma escaso y organelas dispersas y escasas (90). La presencia de haces de tonofilamentos poco desarrollados nos indican una tendencia de la célula de reserva hacia la diferenciación escamosa, observaciones que

también han sido obtenidas en los estudios de Lawrence y col. (48) y Ferenczy y col. (16). El núcleo es diferente, tanto en tamaño como en la distribución de la cromatina al de las células muco-secretoras adyacentes. En nuestro material, al igual que en los resultados obtenidos por otros autores (15,48) no se ha observado la presencia de hemidesmosomas en los polos basales. Durante este estadio las células de reservas se interponen entre las células columnares suprayacentes y la lámina basal y no se logra evidenciar degeneración alguna de la célula secretora (48).

La metaplasia escamosa en un estadio más avanzado se va a caracterizar por un aumento en las capas de células metaplásicas inmaduras, adoptando una distribución ordenada por debajo de las células columnares, seguida por una diferenciación, sobre todo a nivel de las capas más superiores, hacia epitelio escamoso inmaduro (16,89). Las células presentan una forma estrellada o formas variables. Dado el pleomorfismo que presenta el epitelio metaplásico, el espacio intercelular es amplio y ocupado por complejas filopodias. Son reconocibles los desmosomas, los hemidesmosomas y los tonofilamentos. Los desmosomas suelen ser escasos y pobremente formados. Los hemidesmosomas suelen ser más pequeños (48) y además pobremente formados, lo que unido a los espacios intercelulares amplios van a permitir una mayor tendencia a la descamación de éstas células. Los hemidesmosomas situados en la membrana celular del epitelio metaplásico, se unen a su vez a la colágena del corion por fibrillas de anclaje, sin embargo, para Lawrence y col. (48), los hemidesmosomas carecen de la materia fibrilar que normalmente se encuentra presente en la unión de la membrana de la célula a la lámina basal. Estas células se encuentran separadas del estroma por una basal bien definida. Otra característica del epitelio metaplásico reparativo es que presenta con frecuencia a nivel intracitoplasmático y a cualquier altura del espesor del epitelio, espacios vacuolares que contienen un material granular, que corresponde a glucógeno. Esto contradice los hallazgos de Twiggs y cols. (89), que no encuentra glucógeno en las células de las

capas más superficiales de los epitelios metaplásicos. Los núcleos ocupan una considerable porción de las células (48), presentan ligeras indentaciones, gránulos heterocromatínicos y nucléolos prominentes. Al igual que Lawrence y col. (48), es en esta etapa cuando observamos células columnares degeneradas en el seno del epitelio escamoso metaplásico. No obstante discrepamos de estos autores en una visión que nos parece parcial, ya que, es patente en nuestro material la presencia en la zona de metaplasia de células con doble diferenciación: escamosa y secretora, hallazgo que hablaría a favor de la doble potencialidad de la célula de reserva endocervical. Está por demostrar como señala Feldman y cols. (15), que la diferenciación de la célula metaplásica comience después de haber sido desechadas las células columnares del epitelio ectópico. Nuestro material no aporta hallazgos compatibles con este original punto de vista, es más, según nuestros hallazgos la diferenciación pavimentosa coexiste con la persistencia de células columnares.

También hemos observado en escasas muestras al igual que Feldman y cols. (15), la presencia de células superficiales que contienen a su vez componentes de células escamosas y columnares, todo lo contrario a lo observado por Lawrence y col. (48), que no encuentra la coexistencia de elementos secretores y escamosos en etapas precoces de la metaplasia escamosa.

La metaplasia inmadura en la zona de transformación puede confundirse por parte del patólogo poco avezado con la neoplasia cervical intraepitelial, particularmente cuando el proceso metaplásico se desarrolla en una glándula. Este epitelio metaplásico puede presentar cierto grado de atipia, si bien se diferencia del epitelio neoplásico porque suele mantener un cociente núcleo/citoplasmático dentro de los límites de la normalidad y no suele contener mitosis, especialmente formas atípicas. En cuanto al epitelio mucosecretor presenta alteraciones ultraestructurales con presencia de lúminas intracitoplasmática que contienen material secretorio y microvillis. Algo semejante observa

Ferenczy (16), en casos de alteraciones asociadas con denudación de la mucosa producidas por traumas (erosiones verdaderas, biopsias, o conizaciones), o inflamaciones severas (*trichomoniasis vaginalis*), por lo que el epitelio escamoso, y ocasionalmente el epitelio columnar van a presentar una desorganización epitelial y una atipia nuclear, que él denomina atipia de reparación. Estas alteraciones que pueden ser confundidos con la neoplasia epitelial, se van a diferenciar porque presentan una membrana citoplasmática bien definida, el núcleo es uniforme en tamaño y forma, y contiene unos cromocentros prominentes. Las imágenes de mitosis son normales en su arquitectura, estando limitadas a la proliferación de las células basales y parabasales. Una característica de importancia es que éstas células son normales y la maduración ocurre de forma normal por encima de la mitad superior del epitelio. Con frecuencia, en el epitelio se localizan células inflamatorias migratorias. Por otro lado, a nivel del epitelio endocervical, las alteraciones morfológicas celulares incluye un aumento nuclear e hiperchromasia, con ausencia de mitosis anormales. El citoplasma es eosinófilo y con pérdida de las vesículas de moco, apareciendo este epitelio glandular altamente atípico, pero dichos cambios son focales, ya que están localizadas en áreas con inflamaciones o lesiones de la mucosa, que alternan con células mucossecretoras normales.

Otra característica del epitelio metaplásico en la zona de transformación es la presencia intraepitelial de linfocitos y de histiocitos. También hemos observado en estas zonas y en pocos casos, la presencia de células de Langerhans, que contradice los trabajos de Morris y cols. (37), que encuentran un mayor número de células de Langerhans a nivel del epitelio escamoso inmaduro.

Coincidimos con los hallazgos de Lawrence y col. (48), en que parece existir una continuidad en el desarrollo de la metaplasia escamosa, comenzando por una célula de reserva o subcolumnar indiferenciada con un potencial para derivar hacia diferentes grados de diferenciación escamosa.

Ferenczy y col. (16), consideran que el epitelio escamoso inmaduro se distingue del epitelio escamoso original por la falta de maduración en su superficie y a las vacuolizaciones intracitoplasmáticas simulando glucógeno.

El epitelio metaplásico maduro es indistinguible del epitelio escamoso original, presentando una maduración casi completa de sus capas. Las células presentan un menor pleomorfismo e importantes depósitos de glucógeno. Las células de la capa basal tienen una mayor cantidad de citoplasma si lo comparamos con el citoplasma de los epitelio más inmaduros, existiendo además mayor cantidad de glucógeno.

Sobre el estroma cervical, fué Danforth (91), quién demostró histológicamente la estructura fibrosa del estroma, revelando que en su mayor parte el tejido estromal estaba formado por fibras de colágena y de escasa cantidad de fibras de tejido muscular liso, procedente del miometrio, continuándose con la pared superior de la vagina.

No se conoce con exactitud el significado de la presencia del infiltrado celular inflamatorio en el estroma cervical. Existen controversias en cuanto a su presencia, dado que, algunos autores lo consideran de naturaleza inflamatoria, en cambio, otros lo han considerado como un fenómeno fisiológico (6).

Nuestros hallazgos van a estar referidos al tipo de infiltrado inflamatorio crónico observado en los cuellos uterinos de nuestro estudio, que son semejantes a los observados por diferentes autores a nivel del corion cervical en diferentes circunstancias.

En nuestro material, la presencia de un componente leucocitario en el estroma cervical, es un hecho que hemos constatado con mucha frecuencia. Probablemente la infiltración celular del estroma cervical sea un fenómeno que se pueda producir en estado fisiológico tal como lo ha demostrado Fluhmann (6), para quién la aparición de leucocitos suele estar asociada en muchas ocasiones a la metaplasia escamosa.

La presencia de verdadero infiltrado inflamatorio de tipo crónico en los procesos reparativos es un hallazgo bastante frecuente y está representado por la presencia del linfocitos, células plasmáticas e histiocitos. Asociado a este infiltrado puede existir en ciertas ocasiones polimorfonucleares, pero en menor cuantía. Este infiltrado linfoplasmocitario, según nuestras observaciones, puede estar relacionado con el proceso reparativo, tal como lo afirma Fernández-Cid (45), o no, hecho que se deduce por la presencia del infiltrado inflamatorio en aquellos casos de nuestro material donde no existía una actividad reparativa o en los cuales el proceso regenerativo se encontraba en fase avanzada o antigua. Efectivamente, en la zona de transición del estroma subyacente este infiltrado aparecía con mucha mayor frecuencia. En los procesos reparativos (metaplasia escamosa o epidermización ortoplásica), se observaron infiltrados inflamatorios de intensidad variable tanto a nivel del estroma ectocervical como también en el estroma del epitelio columnar, en el corion subyacente de las vellosidades e incluso en el epitelio glandular, siendo más aparente el componente inflamatorio cuando existe una destrucción del epitelio columnar (erosión). En cambio, en aquellos casos donde no existía una actividad reparativa (ectopia cervical), era más evidente que el infiltrado inflamatorio era de tipo linfo-plasmocítico en los pólipos próximos a la unión escamoso-columnar, y con frecuencia de tipo mixto y de intensidad variable en el corion subyacente a las vellosidades, sin que podamos valorar el significado de estas observaciones.

Parece evidente que las alteraciones observadas, son el producto de los cambios que se producen en los procesos reparativos. Dada la frecuencia de la presencia del infiltrado inflamatorio podemos aceptar que dicho fenómeno es fisiológico, y que puede ser debido al menos en parte a cambios hormonales que son evidentes en los procesos reparativos, como ha demostrado Fluhmann (6), o que podría estar relacionado con fenómenos de hipersensibilidad tisular local.

Desde el punto de vista ultraestructural el infiltrado inflamatorio en el estroma subyacente a la zona epidermizada suele estar constituido por linfocitos, células plasmáticas, abundante polimorfonucleares, neutrófilos, algún eosinófilo e histiocitos, como también es frecuente observar pequeños vasos anómalos neoformados.

De forma ocasional hemos podido observar células cuyo carácter epitelial o mesenquimal es difícil de asegurar, ya que poseen características de ambos tipos celulares. Estos hallazgos hacen que no pueda descartarse de forma absoluta, según nuestro punto de vista la posibilidad de que elementos del estroma cervical puedan estar en relación con las células de reserva endocervical, teoría defendida por Lawrence y col. (48).

La presencia de elementos inflamatorios intraepiteliales a nivel del epitelio de las glándulas atrapadas bajo la zona de epidermización, es según nuestros hallazgos un dato de escaso valor interpretativo.

En algunos casos donde existía una asociación de ectopia y erosión era evidente la presencia en las zonas inflamatorias de una proliferación vascular dando un aspecto granulomatoso así como de partículas extrañas en el seno de células gigantes multinucleadas. Está claro que todo proceso reparativo puede ser asiento de un verdadero proceso inflamatorio. De hecho sabemos que son de particular trascendencia las infecciones virales que afectan a las zonas de reparación cervical y su relación con el cáncer de cuello uterino. El problema es dilucidar los mecanismos íntimos de desarrollo de la neoplasia cervical sobre el epitelio reparativo.

No hemos observado elementos intermedios con características compartidas de célula estromal y epitelial en la interfase epitelio-estroma, interpuestos en el seno de la membrana limitante, hallazgos similares a los descritos por Lawrence (48).

A nivel del epitelio columnar ectópico se observa en una gran mayoría de los casos un componente inflamatorio con predominio linfo-

plasmocítico, añadiéndose histiocitos y polimorfonucleares, si existe a su vez una microerosión o una zona de reparación.

En el estroma próximo a la zona de reparación hemos observado, de forma ocasional, la presencia de inclusiones microfilamentosas intracitoplasmáticas en las células mesenquimales, que suelen estar en relación con inclusiones lipídicas típicas, y que son similares a las observadas en el epitelio endocervical de reparación. Hemos observado de forma ocasional células mesenquimales indiferenciadas que presentaban un cilio único bien desarrollado, hallazgo de escaso valor.

En la zona de reparación con metaplasia existe un componente inflamatorio con presencia de abundantes linfocitos y células plasmáticas, incluso, en ocasiones hemos observado un marcado componente fibroblástico, que puede encontrarse en relación con abundante formación de colágena fibrilar madura, indicativa del proceso de reparación estromal. Asimismo hemos observado células mesenquimales indiferenciadas en la proximidad de la membrana basal, parcialmente rodeadas por material de membrana basal, iguales resultados han sido obtenidos por Lawrence y col. (48), que describieron la presencia de células subepiteliales estromales que además adicionalmente presentaban estructuras similares a hemidesmosomas y una lámina basal, descartando con estas que pudiera tratarse de fibroblastos estromales o macrofagos. Otra característica adicional era la presencia de gotitas de lípidos dispersas por todo el citoplasma. Estos autores llegaron a considerar la hipótesis de que estas células subepiteliales estromales fueran las verdaderas "células de reserva" que después de atravesar la membrana basal fueran a ocupar una posición subcolumnar. Sin embargo fueron incapaces de observar estas células emigrando a través de la membrana basal, así como no encontrar en ninguna de estas células los haces de tonofibrillas, características de las células escamosas. Aunque esta última característica consideraron de que fuera adquirida una vez que la célula estromal cruzara la membrana basal ocupando una posición subcolumnar, interpretando de que el medio ambiente en el lado epitelial

de la membrana basal fuera diferente al medio en el lado estromal. Estos autores, igual que nosotros, no llegaron a demostrar el verdadero papel de estas células localizadas en el estroma subepitelial.

VI. CONCLUSIONES.

VI. CONCLUSIONES

1. El epitelio escamoso cervical muestra estructuras de anclaje en la interfase epitelio-corion similares a las de la epidermis, con presencia de filamentos y fibrillas de anclaje, pero con un grado de desarrollo mucho menor. El epitelio endocervical también posee estas estructuras, no descritas por otros autores.

2. Hemos encontrado cuerpos de inclusión intranucleares gránulo-filamentosos en las células endocervicales de la zona de unión escamo-columnar en casos de entropión. Tal vez su presencia únicamente indique que están sometidas a un estímulo reparativo o inflamatorio, ya que no los hemos observado en las células endocervicales alejadas de las zonas de reparación.

3. De forma ocasional hemos encontrado en el corion próximo a la zona de reparación células mesenquimales inmaduras, en las que el estudio ultraestructural demuestra signos de diferenciación mioide. Estas células pueden interpretarse erróneamente como intermedias entre epiteliales y mesenquimales, cuya existencia ha sido defendida por algunos autores, y que nosotros no hemos encontrado en ninguno de nuestros casos.

4. Únicamente hemos encontrado las células descritas en el apartado anterior, en zonas de reparación, hecho que indica que su proceso de diferenciación a partir de elementos mesenquimales indiferenciados quiescentes puede desencadenarse ante estímulos asociados a los procesos reparativos.

5. El epitelio escamoso metaplásico de reparación puede mostrar atipia celular de grado variable; que debe diferenciarse de las inducidas por virus, en especial de la atipia colilocítica, y de los cambios de tipo neoplásico. Es muy conveniente por tanto mantener el término diagnóstico de "epitelio escamoso metaplásico con atipia de reparación".

6. El epitelio metaplásico puede contener células de Langerhans, cuya presencia y significado en el proceso reparativo no ha sido referida con anterioridad.

7. El epitelio de reparación de tipo endocervical puede mostrar tal grado de atipia que sugiera malignidad. Ultraestructuralmente puede presentar lúminas citoplasmáticas con presencia ocasional de neutrófilos en su interior, y grandes acúmulos de mucina, junto a ocasionales cuerpos de inclusión filamentosos.

8. También puede observarse durante el proceso reparativo, generalmente en la proximidad de zonas de erosión, otro tipo de epitelio endocervical que muestra una serie de alteraciones que le confieren un aspecto particular. Este epitelio puede diferenciarse ultraestructuralmente del epitelio de reparación endocervical por la presencia de grados variables de lesión celular, tales como vacuolización citocavitaria, plegamiento de la membrana nuclear y marginación cromatínica.

9. Las células ciliadas del epitelio columnar próximas a la zona de reparación también pueden presentar anomalías estructurales, la más frecuente es la existencia de alteraciones ciliares inespecíficas, con presencia de cilios con estructuras tubulares ciliares múltiples en su seno.

10. En referencia a los cuerpos de inclusión microfilamentosos del epitelio endocervical de reparación, aparecen tanto en el epitelio mucosecretor como ciliado, y no se encuentran formas de transición con los gránulos de mucina. Por otra parte, se encuentran en relación, en células del estroma y ocasionalmente en células epiteliales con inclusiones lipídicas. Consideramos que pueden corresponder a residuos de material de membrana, producto de fenómenos autofagosómicos.

11. Debe de mantenerse el concepto de célula de reserva como elemento epitelial inmaduro indiferenciado o escasamente diferenciado que se localiza sobre la membrana basal del epitelio columnar, no alcanzando

su luz. Debe diferenciarse la célula de reserva endocervical de la célula basal o germinativa del epitelio pavimentoso.

12. Es un hecho que consideramos de gran interés la identificación ultraestructural en nuestro material, en las zonas de reparación con presencia de epitelios metaplásicos, de células con doble diferenciación escamosa y secretora, con presencia simultánea de abundantes tonofilamentos y gránulos de mucina. Este hecho demuestra la doble potencialidad de las células de reserva endocervicales, capaces de diferenciarse en sentido escamoso o secretor, dependiendo su diferenciación en un sentido u otro de estímulos variables. Por otra parte, parecen no existir argumentos a favor de la doble potencialidad de la célula basal del epitelio escamoso bien diferenciado, ya sea originario o procedente de un epitelio columnar a través de un proceso de metaplasia escamosa.

VII. TABLAS Y FIGURAS.

Tabla 1. Relación del material de estudio según el motivo de consulta.

Motivo consulta	Número de casos	%
Metrorragias	16	38,10%
M.P.M.	2	4,76%
Menorragias	3	7,14%
Menometrorragias	4	9,52%
Hipermenorreas	3	7,14%
Tumoración abdominal	1	2,38%
Prolapso	1	2,38%
Revisión	12	28,58%
TOTAL CASOS	42	100,00%

M. P. M.: Metrorragias Postmenopáusicas.

Tabla 2. Relación según la edad de la paciente.

Edad	Nº Casos	Porcentajes
30-39	8	19,05 %
40-49	21	50,00 %
50-59	11	26,19 %
60-69	2	4,76 %
TOTAL	42	100,00 %

Edad: 30-66 años

Edad media: $X = 45,55$ años.

**Tabla 3. Grupos realizados, según la relación entre la
localización de la U.E.C. y la imagen colposcópica.**

Grupo	U.E.C.	Imagen colposcópica	Nº Casos	%	Edad	Edad Media
PRIMERO	Límite normal	Z.T. antigua	6	14,29 %	33-48	44.16
SEGUNDO	Ectocérvis	Epit. columnar (ectopia)	7	16,66 %	38-50	43.57
	Endocérvis	No valorable (entropión)	9	21,43 %	38-66	50.33
TERCERO	Actividad reparativa	Z.T. en diferentes fases.	20	47,62 %	30-62	44.50
			NUMERO TOTAL DE CASOS: 42		100,00 %	

Z.T.= Zona de transformación
U.E.C. = Unión escamo-columnar

Tabla 4. Casuística, datos clínicos, anatómicos

Edad	Menar	Gest, partos	Tipo menstrual	E.repro/Peri/Postmenop	Motivo consulta	Diagnostico colposcópico	Citología
48	12	1EU	4-5/irregular	E. reproductiva	Metrorragia perimenopáusica	Zona de transformación normal regular (o antigua sin actividad reparativa)	Inflamatoria, hongos.
45	12	2EU	6/30	E. reproductiva	Revisión	Zona de transformación normal regular (o antigua sin actividad reparativa)	Moderadamente estrogénico, células columnares, metaplasia
33	10	3EU+2AB	9-12/30-35	E. reproductiva	Revisión	Ectopia periorificial con zona de transformación terminal	Sin hallazgos
47	11	3EU	6-8/28	Perimenopáusica	Metrorragias	Zona de transformación normal regular (o antigua sin actividad reparativa)	Moderadamente estrogénico, índice madurativo normal
46	12	3EU	5-6/28	Perimenopáusica	Revisión	Zona de transformación normal regular (o antigua sin actividad reparativa)	Sin hallazgos
46	11	4EU	3-4/28	E. reproductiva	Revisión	Zona de transformación normal regular (o antigua sin actividad reparativa)	Sin hallazgos
42	12	1GG, PT	10/14-28	E. reproductiva	Revisión	Ectopia periorificial sin zona de transformación	Moderadamente estrogénico
46	13	2EU	8/28	E. reproductiva	Menometrorragias	Ectopia poliposa con zona de transformación inicial	Moderadamente estrogénico, reparación, cocos, inflamatorio
50	11	2EU	10/15-20	E. reproductiva	Menometrorragias	Ectopia periorificial sin zona de transformación	Moderadamente estrogénico, inflamatorio, metaplasia
38	11	2EU	5/28	E. reproductiva	Revisión	Ectopia vascular	Metaplasia, vaginocervicitis
39	14	2EU+2AB	4/28	E. reproductiva	Menorragias	Ectopia sin zona de transformación	Sin hallazgos
45	12	3EU+1GG	4/28	E. reproductiva	Metrorragias	Ectopia poliposa con zona de transformación avanzada	Metaplasia escamosa, hiperestrogenismo, inflamatorio
45	12	NUL	3/28	Perimenopáusica	Metrorragias	Ectopia sin zona de transformación	Sin hallazgos
43	13	3EU+2AB	6/30	E. reproductiva	Metrorragias	Entropion	Sin hallazgos
53	12	NUL	6-7/30	Perimenopausica	Revisión	Entropion	Sin hallazgos
51	14	2EU	8/21-26	Perimenopáusica	Hipermenorrea	Entropion con quistes de Naboth	Frottis atrofico
56	15	2EU	3/28	Perimenopáusica	Metrorragias	Entropion	Moderadamente estrogénico
42	12	2EU+1AB	5-7/28	E. reproductiva	Hipermenorrea+anemia	Entropion	Sin hallazgos
66	14	3EU+2AB	4-6/irreg	Menopausia hace 18a	Prolapso	Entropion	Frottis hipotrófico
50	14	3EU+2AB	2-3/28	Menopausia hace 3a	Metrorragias	Entropion	Sin hallazgos
54	13	4EU+2AB	7/25	Perimenopáusica	Metrorragias	Entropion	Moderadamente estrogénico, inflamatorio, cocos
38	11	NUL	6-8/28	E. reproductiva	Metrorragias	Entropion	Sin hallazgos
50	12	2EU	4-5/irreg	Perimenopáusica	Metrorragias	Ectopia poliposa en labio anterior	Inflamación,
46	11	3EU	7-8/30	Perimenopáusica	Menometrorragias	Ectopia con zona de transformación avanzada	Sin hallazgos
43	13	NUL	5/28	E. reproductiva	Revisión	Ectopia poliposa con zona de transformación avanzada	Inflamatoria, hongos
52	11	1EU	6-8/28	Perimenopáusica	Tumor abdominal	Zona de transformación normal regular (o antigua sin actividad reparativa)	Sin hallazgos
30	8	1EU+1AB+1XPP	3/30	E. reproductiva	Metrorragias	Ectopia con zona de transformación típica (normal)	Epitelio pavimentoso cervical con displasia
32	14	2EU	6/30	E. reproductiva	Hipermenorrea	Ectopia con zona de transformación avanzada	Sin hallazgos
45	12	2EU	4/28	E. reproductiva	Menorragias	Ectopia con zona de transformación avanzada	Hiperestrogenismo, inflamatorio, cocos, hematies
50	13	2EU	6/30	Perimenopausica	Metrorragias	Ectopia con zona de transformación típica (normal)	Sin hallazgos
47	12	2EU+1AB	4-5/28	E. reproductiva	Metrorragias	Ectopia con zona de transformación avanzada	Sin hallazgos
39	13	2EU+1AB	4/28	E. reproductiva	Menorragias	Ectopia con zona de transformación típica (normal)	Moderadamente estrogénico, células columnares, metaplasia
40	11	3EU	4-6/irreg	Menopáusica	Revisión	Ectopia con zona de transformación típica (normal)	Sin hallazgos
40	14	3EU	4/28	E. reproductiva	Revisión	Ectopia poliposa con zona de transformación avanzada	Moderadamente estrogénico, cocáceas
36	12	3EU	4-5/26-27	E. reproductiva	Revisión	Ectopia con zona de transformación avanzada	Sin hallazgos
46	14	3EU	8/28	E. reproductiva	Revisión	Ectopia con zona de transformación típica (normal)	Metaplasia escamosa
41	11	4EU	6/30	Perimenopáusica	Metrorragias	Ectopia con zona de transformación típica (normal)	Moderadamente estrogénico
42	13	4EU+2AB	7-8/28-30	E. reproductiva	Metrorragias	Ectopia periorificial con zona de transformación inicial	Diclasia leve inflamatoria

Tabla 5. Características ultraestructurales de las células epiteliales pavimentosas.

Caracteres y orgánulos	Tipo celular			
	Basal	Parabasal	Intermedia	Superficial
Densidad electrónica:	+++	++	+	+++
Organelas:	+++	+++	+	-
Glucógeno:	+	++	++++	+++
Tonofilamentos:	+	++	+++	+
Desmosomas:	+	++	+++	+++
Núcleo	Grande	Grande	Pequeño	Pequeño
Nucleólo:	Múltiple	Unico	Unico	-
Mitosis:	+	+	-	-

Tabla 6. Características ultraestructurales de las células epiteliales columnares.

Caracteres y orgánulos	Tipo celular		
	Secretora	Ciliada	Reserva
Densidad electrónica:+++		+	++
Organelas:	+++	++	+
Gránulos:	++++	-	-
Glucógeno:	No	No	No
Microvellosidades:	+++	+	-
Cilios:	No	Si	-
Tonofilamentos:	++	+	+
Desmosomas:	+	++	+
Hemidesmosomas:	++	++	+
Cuerpos de inclusión			
microfilamentosos:	+/-	+/-	-
Nucleólo:	Grande	Pequeño	Pequeño
	Unico	Raros	Unico
Mitosis:	-	-	+/-

**Tabla 7. Características ultraestructurales de las células
pavimentosas metaplásicas en sus estadios madurativos.**

	M e t a p l a s i a		
	Precoz	Inmadura	Madura
Citoplasma:	Escaso	Moderado	Abundante
Orgánulos:	+	++	++
Glucógeno:	No	Escaso	Abundante
Desmosomas:	Escasos	Escasos	Abundantes
Tonofilamentos:	+	+	+
Filopodias:	+++	++	+
Núcleo:	Grande	Grande	Pequeño
Nucleólo:	Grande	Mediano	Pequeño
Mitosis:	+++	++	+

Tabla 8.

DINAMICA DE LA REPARACION CERVICAL

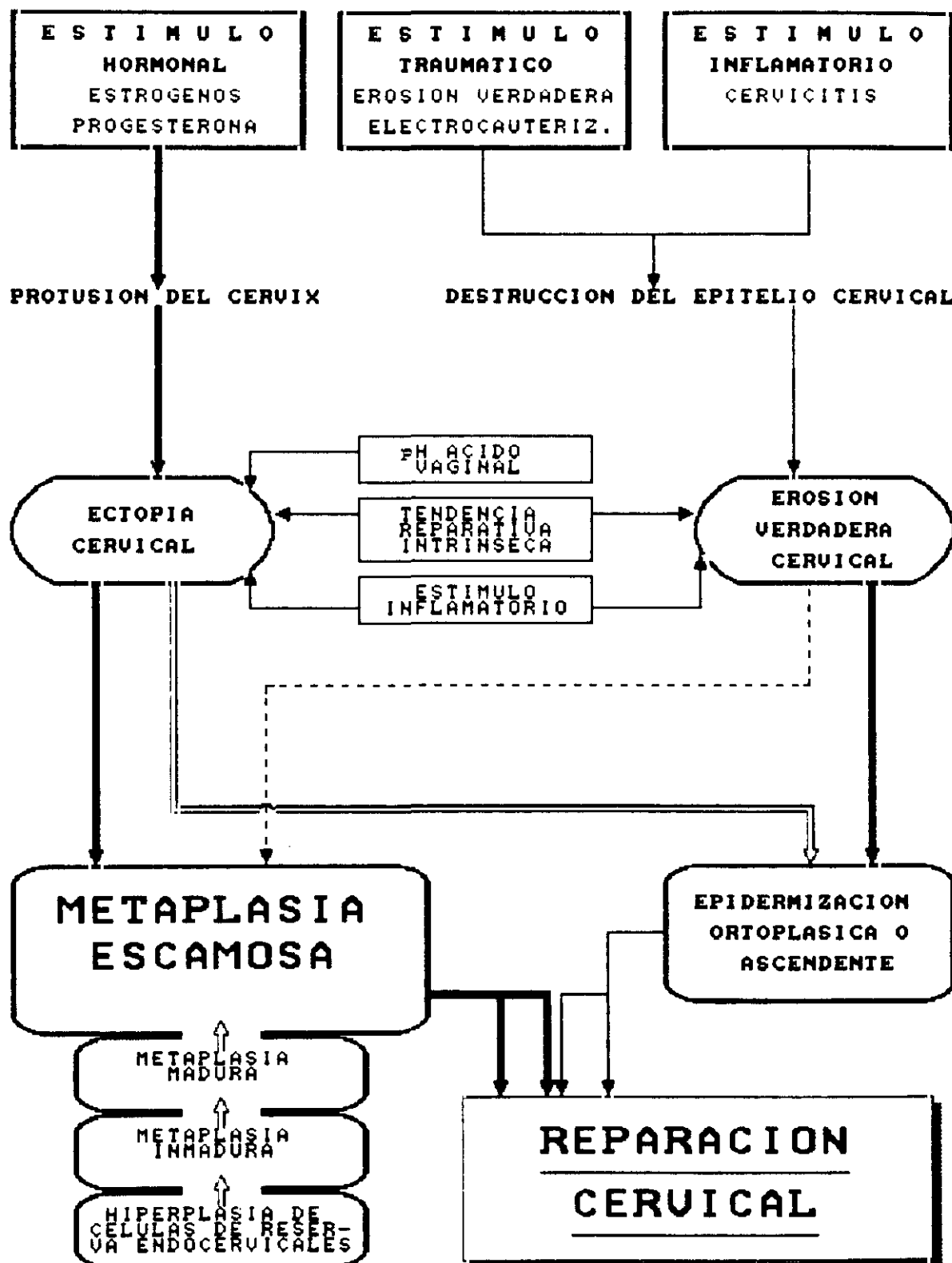


Fig.-1. REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA DE LOS TIPOS DE CUELLO A DISTINTAS EDADES: 1) Infancia ; 2) Mujer joven nulipara ; 3) Mujer sexualmente madura ; 4) Menopausica ; y 5) Mujer postmenopausica .

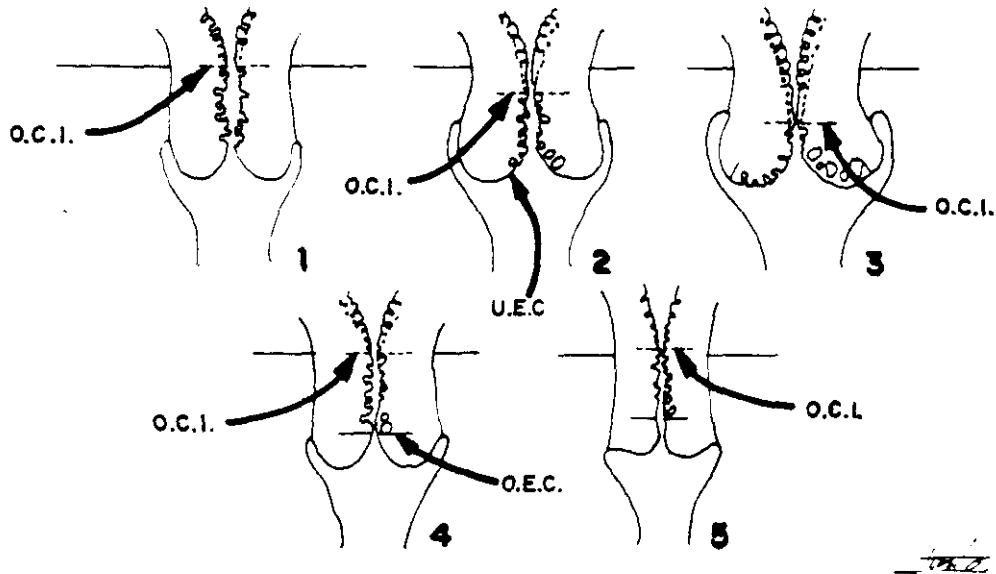
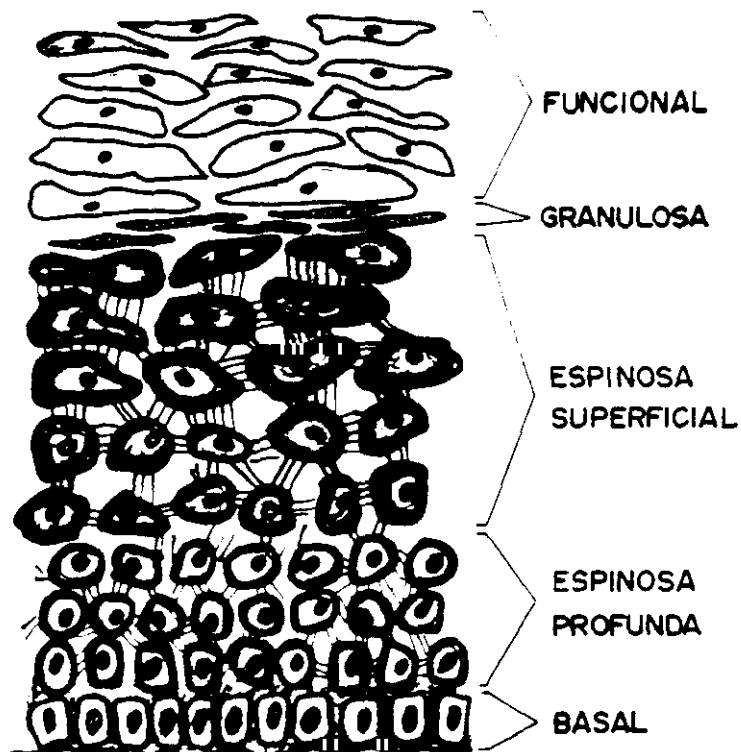


Fig.-2. REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA DE LA ESTRUCTURA HISTOLÓGICA DEL EPITELIO PAVIMENTOSO EXOCERVICAL, CON SUS CINCO CAPAS.



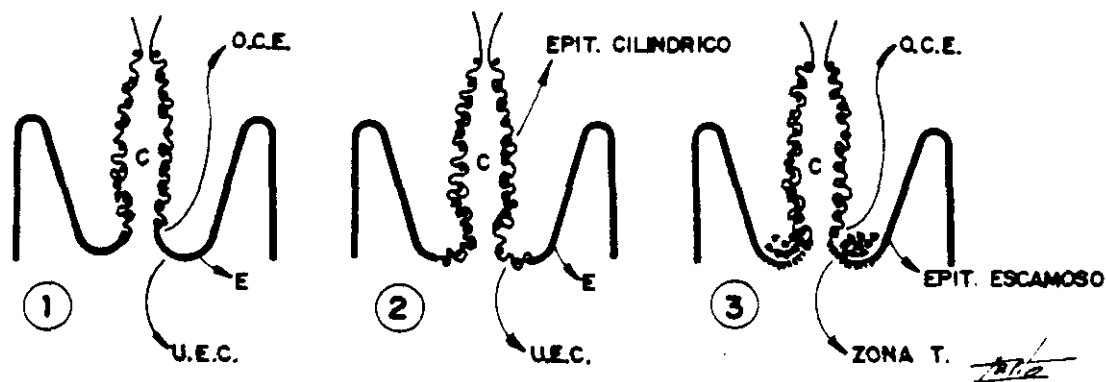
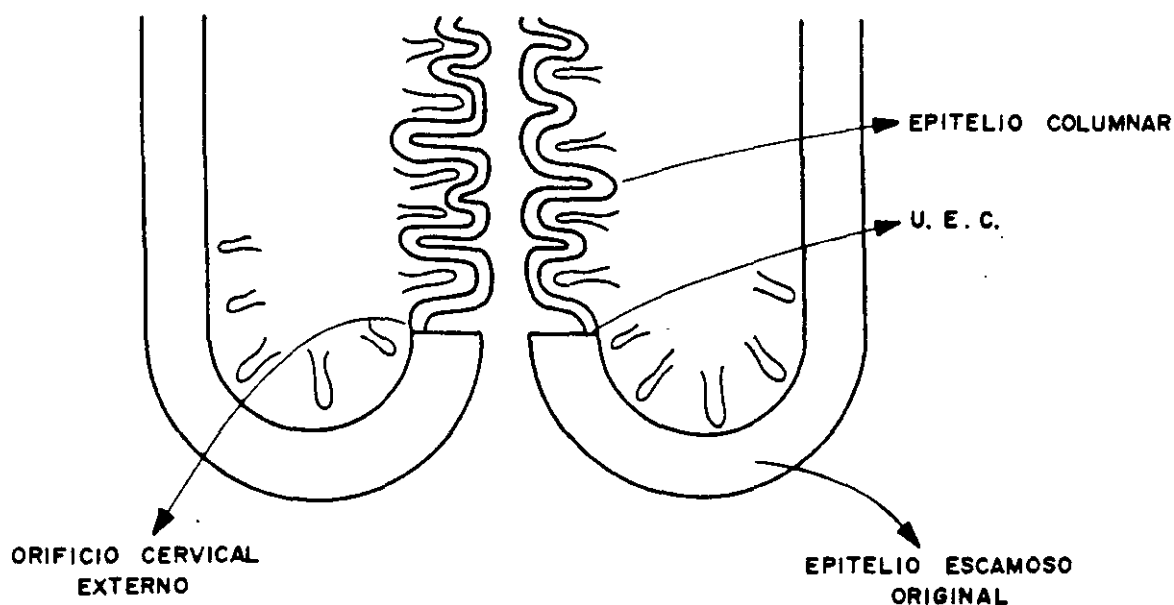


Fig.-3. REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA DE LA UNIÓN ESCAMSO-COLUMNAR "ORIGINAL" y "FUNCIONAL" EN LOS 3 TIPOS BASICOS DE CUELLO: 1) Normal. U.E.C. "original" a nivel del O.C.E.; 2) Ectopia. U.E.C. en exocérnix. 3) Zona de Transición. U.E.C. "funcional". a nivel del O.C.E.

Fig.-4. REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA DEL CUELLO NORMAL CON IMAGEN DE EPITELIO ESCAMOSO ORIGINAL Y DEL EPITELIO CILINDRICO.



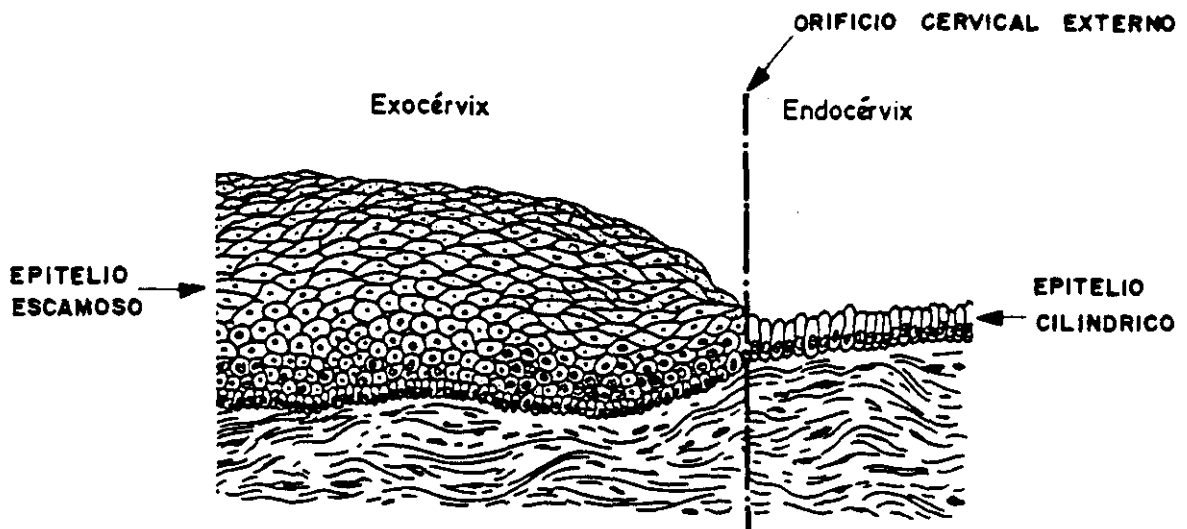


Fig.- 5. ESQUEMA HISTOLOGICO DEL CUELLO UTERINO NORMAL.

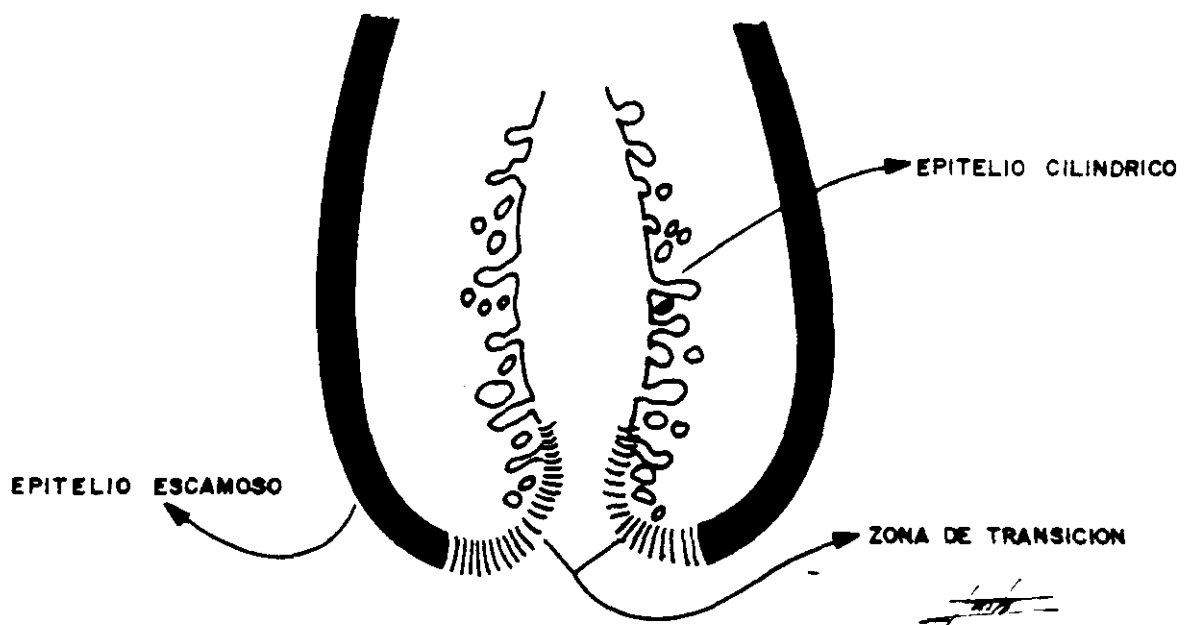


Fig.- 6. REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA DE LA ZONA DE TRANSICIÓN

Fig.-7. ESQUEMA DE UN CUELLO CON IMÁGEN DE ZONA DE TRANSFORMACION.

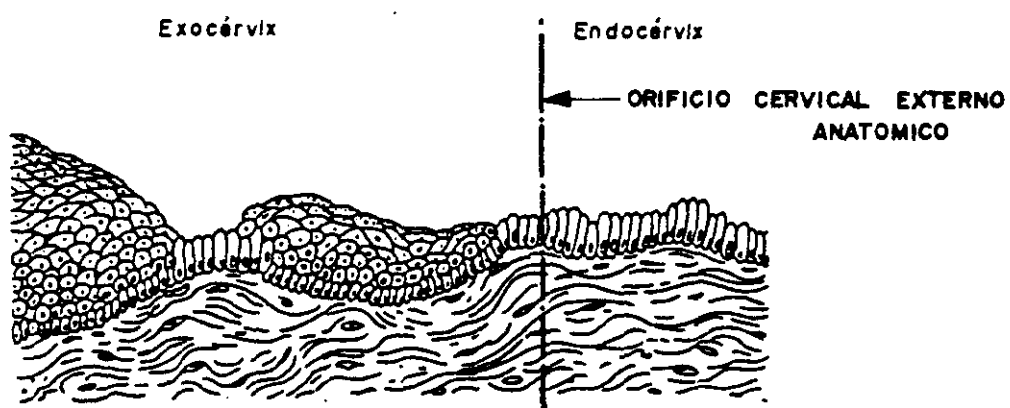
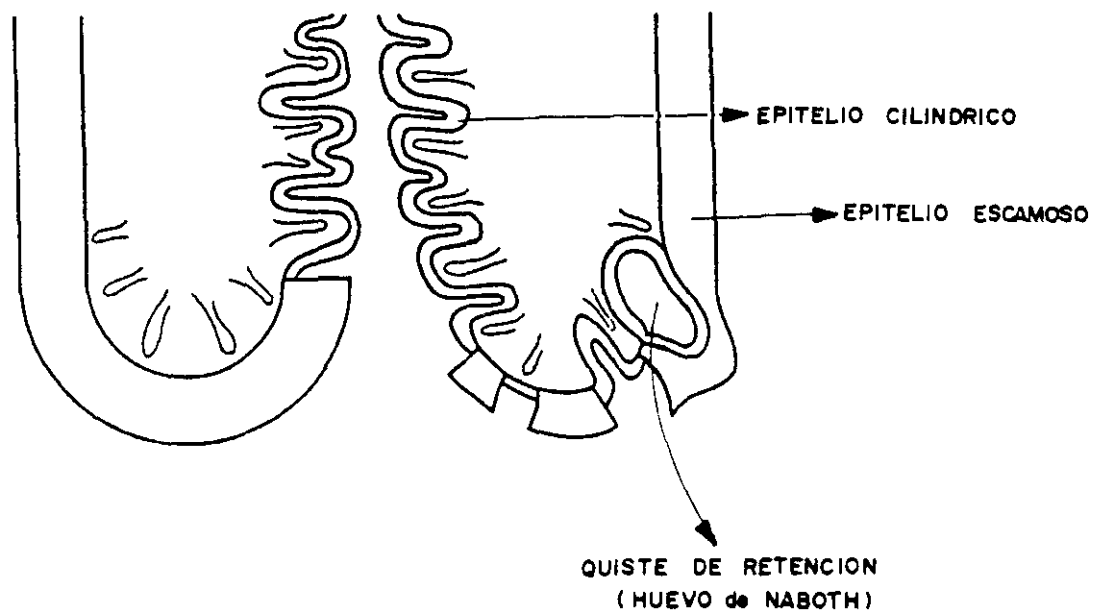


Fig.-8. ESQUEMA HISTOLÓGICO DEL CUELLO CON ZONA DE TRANSFORMACION.

Fig.-9. REPRESENTACION ESQUEMATICA DE UN CUELLO CON IMAGEN DE UNA ECTOPIA DEL EPITELIO CILINDRICO.

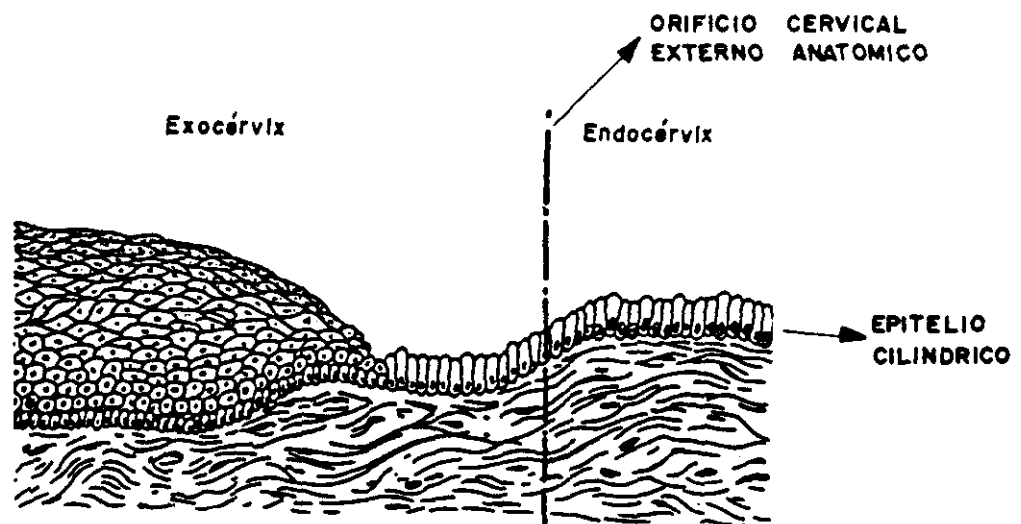
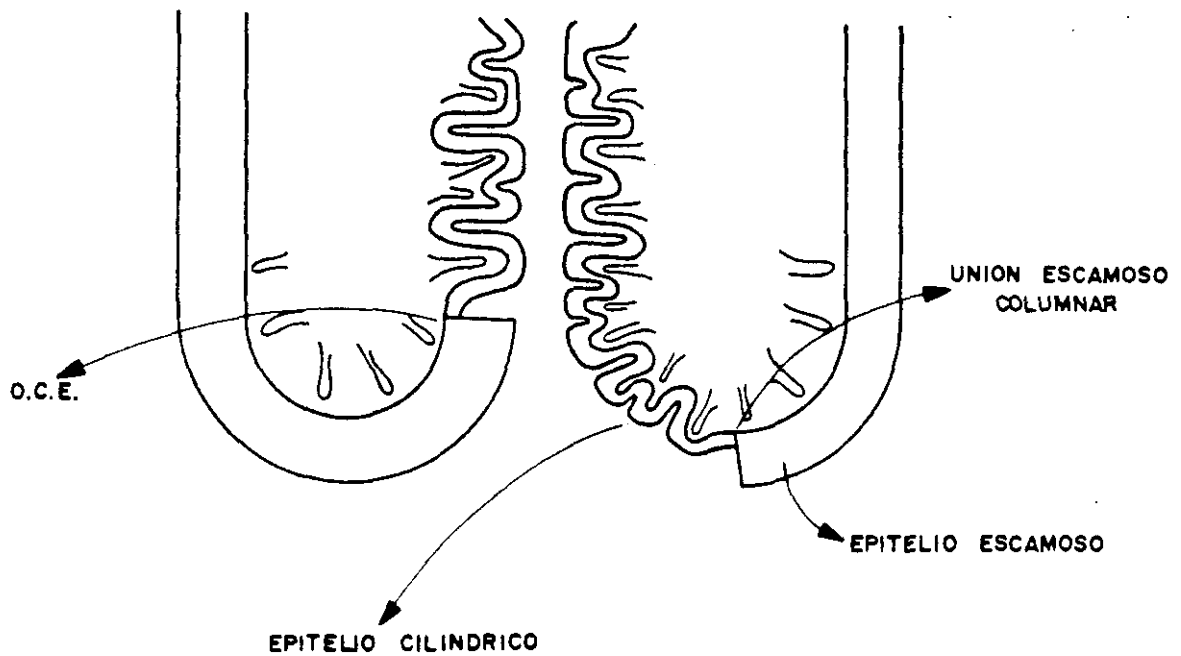


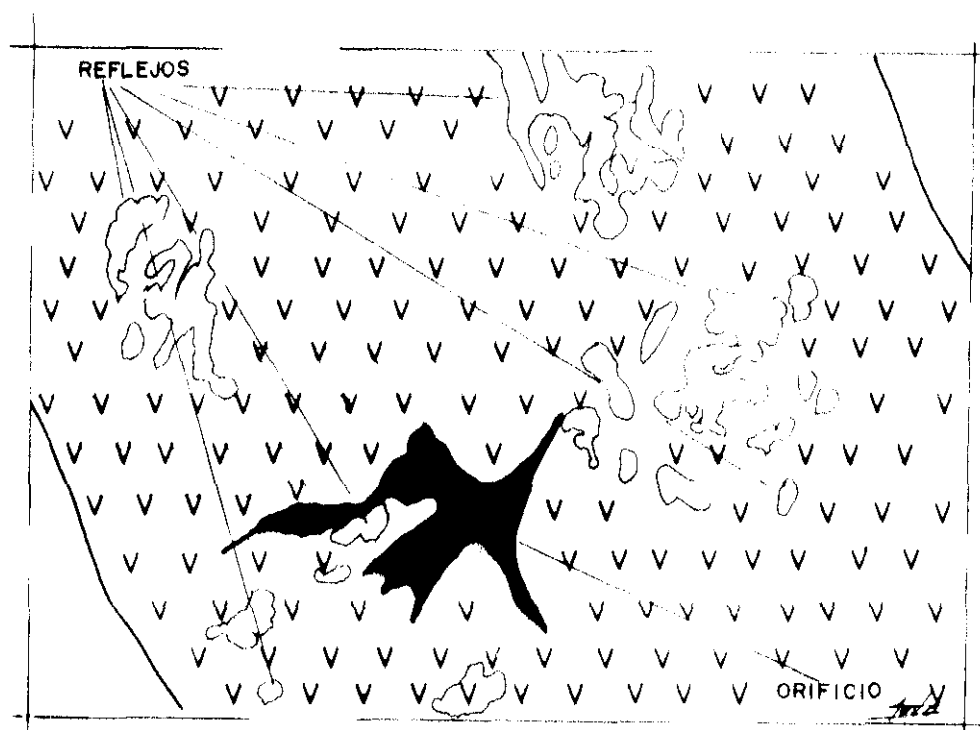
Fig.-10. ESQUEMA DEL REVESTIMIENTO EPITELIAL DEL CUELLO CON ECTOPIA.

Fig.- 11 IMAGEN COLPOSCÓPICA DE EPITELIO COLUMNAR
(ECTOPIA) PERIORIFICIAL





Fig.-12 IMAGEN COLPOSCÓPICA DE UNA EXTENSA ECTOPIA



SÍMBOLOS

V V V
 V V V V EPITELIO CILINDRICO

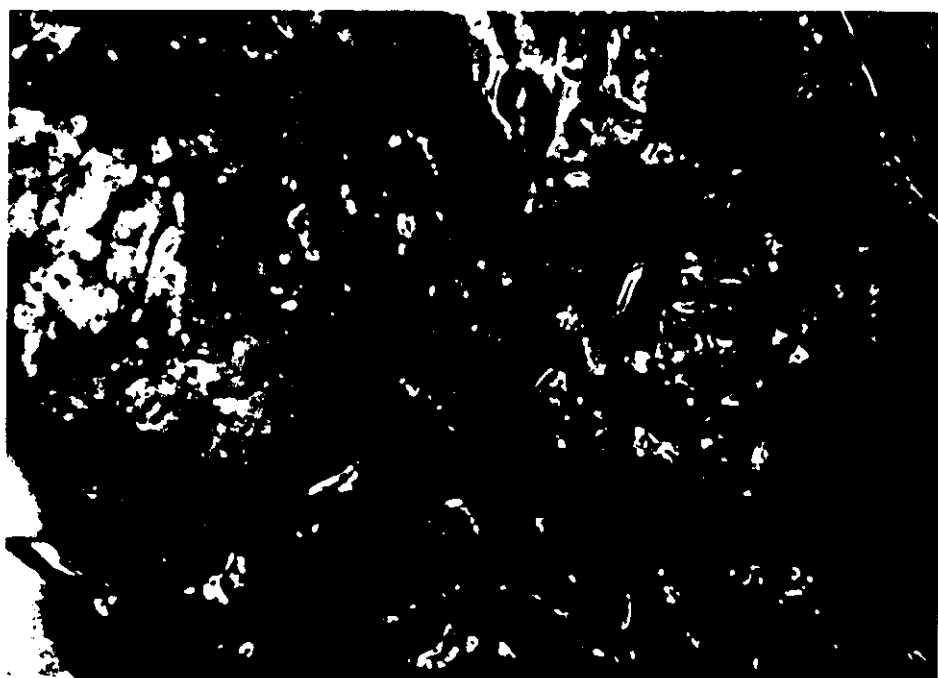
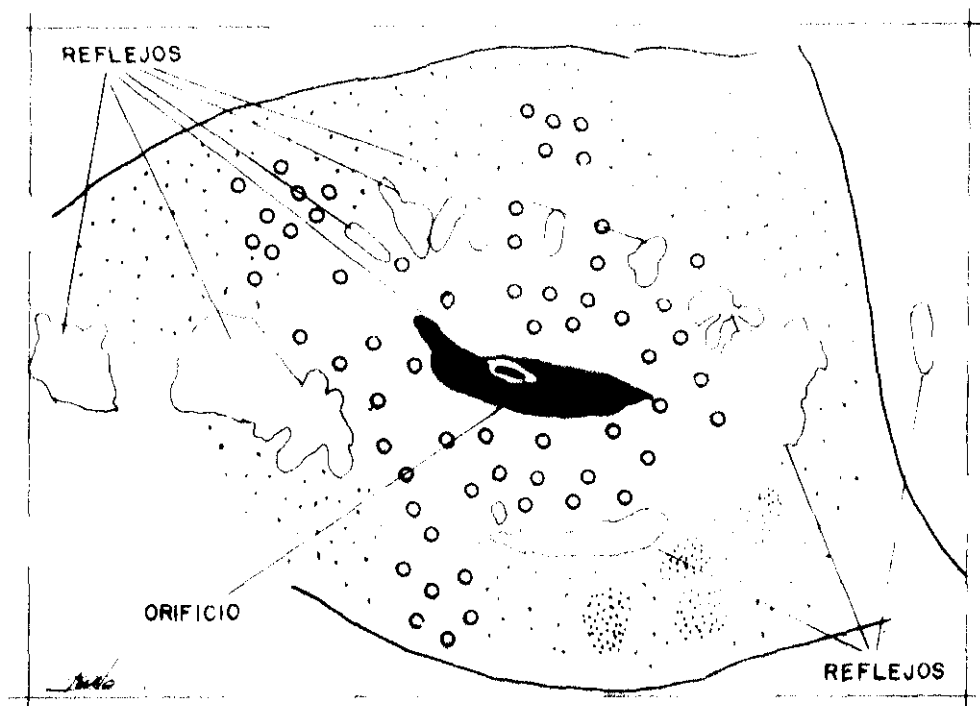


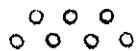
Fig.-13 IMAGEN COLPOSCÓPICA NO VALORABLE
(ENTROPION)



SÍMBOLOS



COLPITIS



ZONA DE TRANSFORMACIÓN

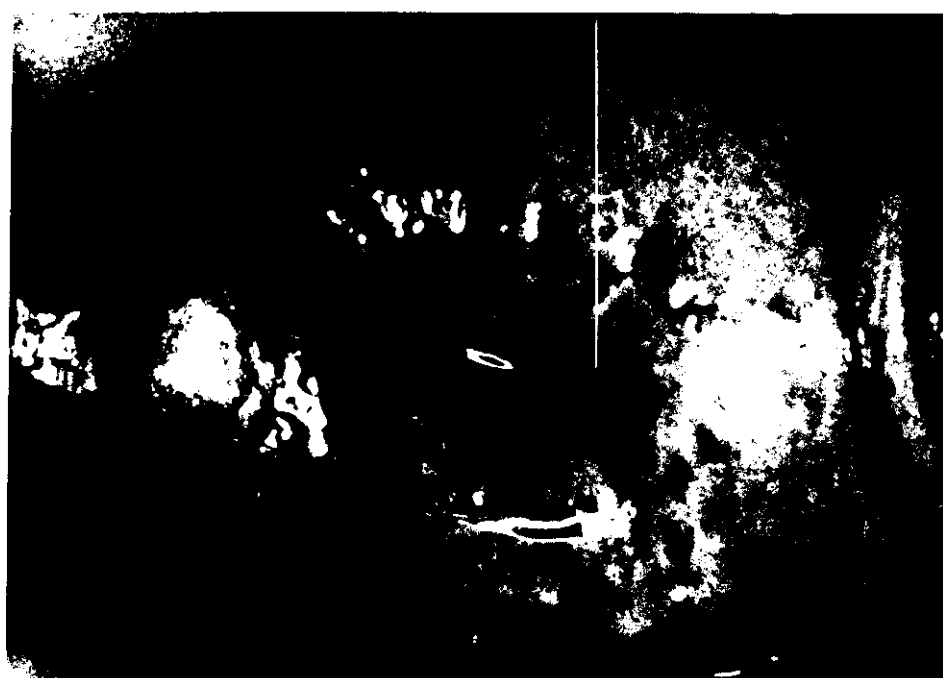


Figura 14. Panorámica del epitelio escamoso normal con basal nítidamente delimitada del corion subyacente. H-E, x125.

Figura 15. Presencia de imágenes mitóticas (flecha) en las capas profundas del epitelio pavimentoso. H-E, x500.

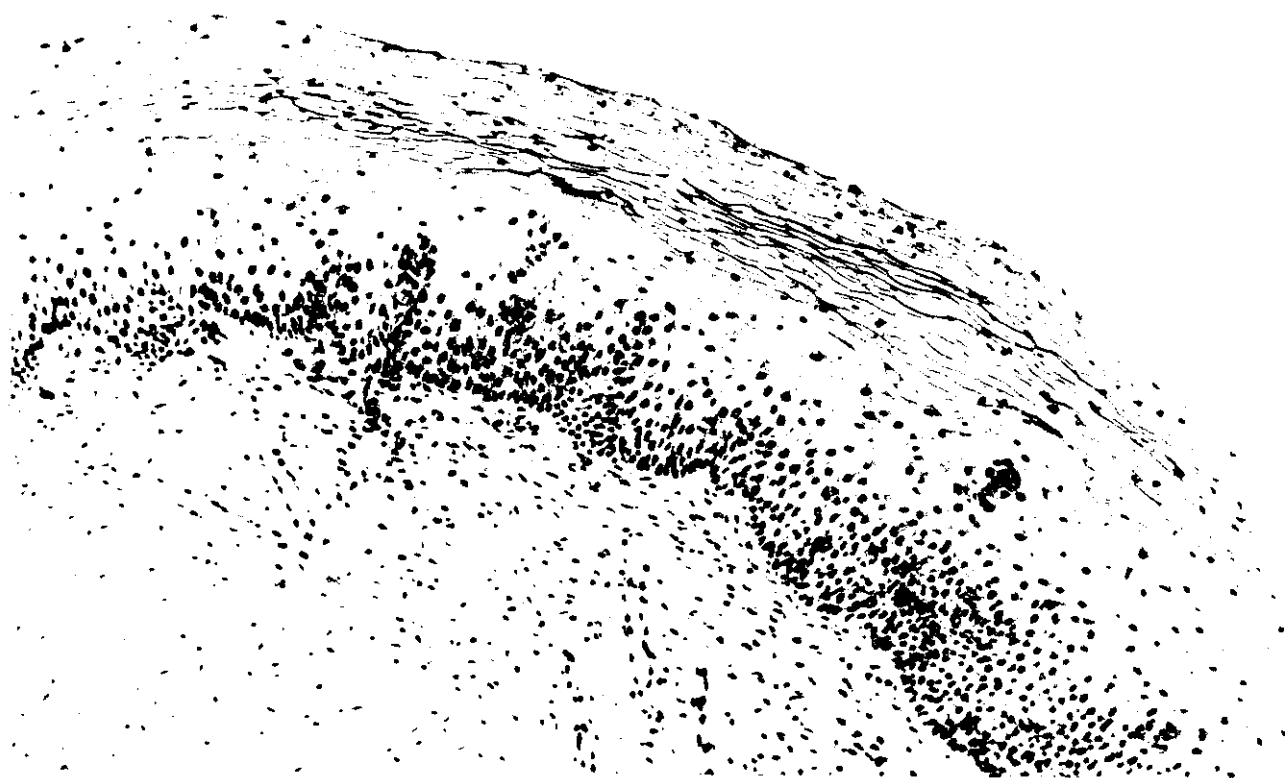


Figura 16. Epitelio escamoso maduro normal en cortes semifinos de control de una muestra incluida en araldita. Obsérvese la presencia de "puentes intercelulares" del estrato espinoso. Azul de toluidina, x600.

Figura 17. Microscopio electrónico de barrido (scanning). Superficie libre del epitelio pavimentoso maduro normal próximo a una zona de epidermización ortoplásica. x300.



Figura 18. Microscopio electrónico de barrido. Microcrestas (flecha) en la superficie del epitelio pavimentoso maduro próximo a una zona de epidermización directa. x2500.

Figura 19. Microscopio electrónico de transmisión. Epitelio pavimentoso originario normal con presencia de células basales (B), de citoplasma muy escaso. M, mitosis en el estrato parabasal. x5250.



Figura 20. Interfase epitelio escamoso cervical-corion, con presencia de fibrillas de anclaje (flecha) que unen las fibras de colágena del corion (C) con la membrana basal (cabeza de flecha). Filamentos de anclaje (flecha hueca) que unen la membrana basal con el hemidesmosoma de la célula epitelial. x21000.

Figura 21. Detalle de células pavimentosas ectocervicales del estrato parabasal, relacionadas por finas prolongaciones unidas entre si por desmosomas (flechas). x12000.

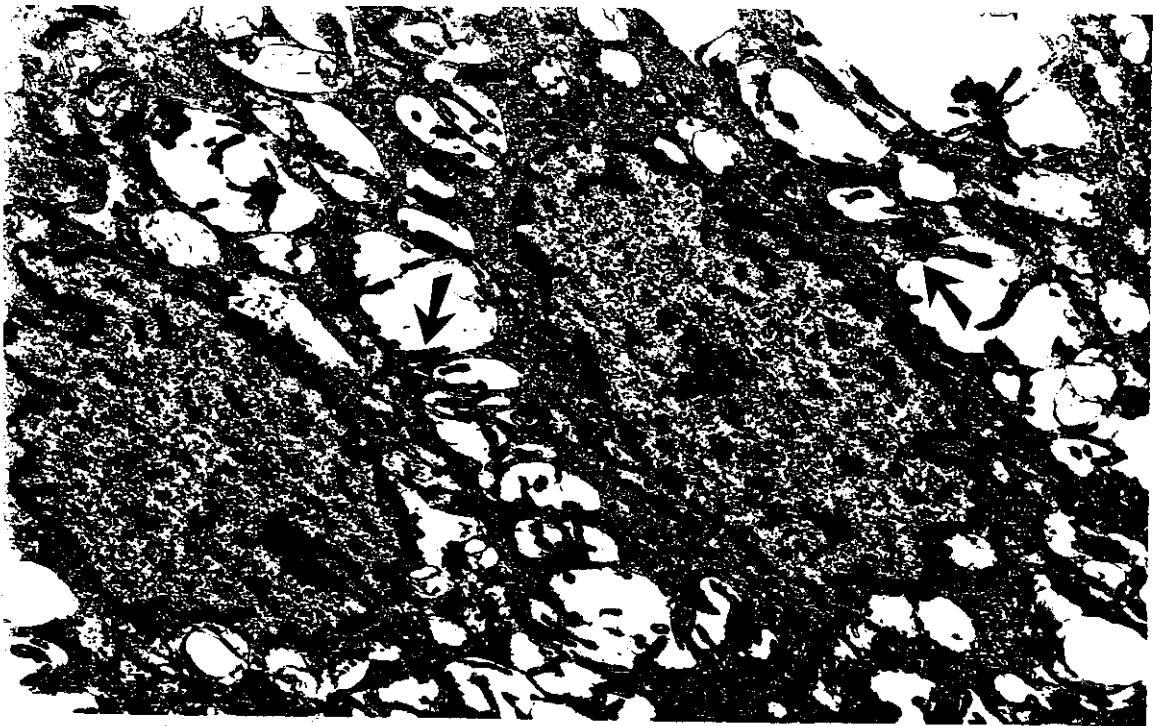


Figura 22. Células intermedias cuyo citoplasma contiene glucógeno (asterisco). x9600.

Figura 23. Epitelio columnar normal con núcleos basales y amplio citoplasma supranuclear rico en mucosustancias. H-E, x500.

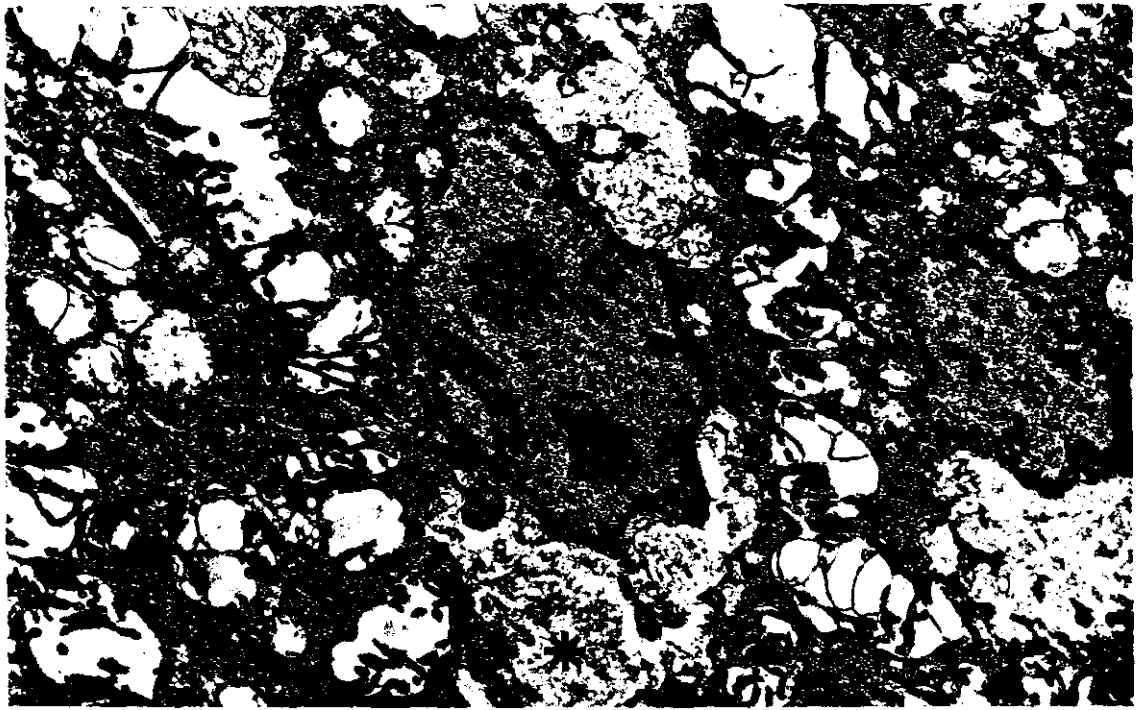


Figura 24. Superficie libre del epitelio endocervical normal, observada con scanning, con producto de secreción (cabeza de flecha) depositado sobre el mismo. Puede evidenciarse la presencia de microvilllis en la superficie libre del epitelio columnar. x800.

Figura 25. Microscopio electrónico de superficie o barrido. Epitelio columnar cervical normal. Detalle de los microvilllis apicales y de la liberación de producto de secreción (flechas) en su superficie libre. x3000.



Figura 26. Epitelio columnar normal, con presencia de células de reserva subcolumnares (flecha). H-E, x600.

Figura 27. Epitelio columnar cervical normal con presencia de abundantes microvillis apicales (MV), citoplasmas repletos de gránulos de mucinas (cabezas de flecha) y fenómenos secretorios (G). Células estromales, E. x7350.

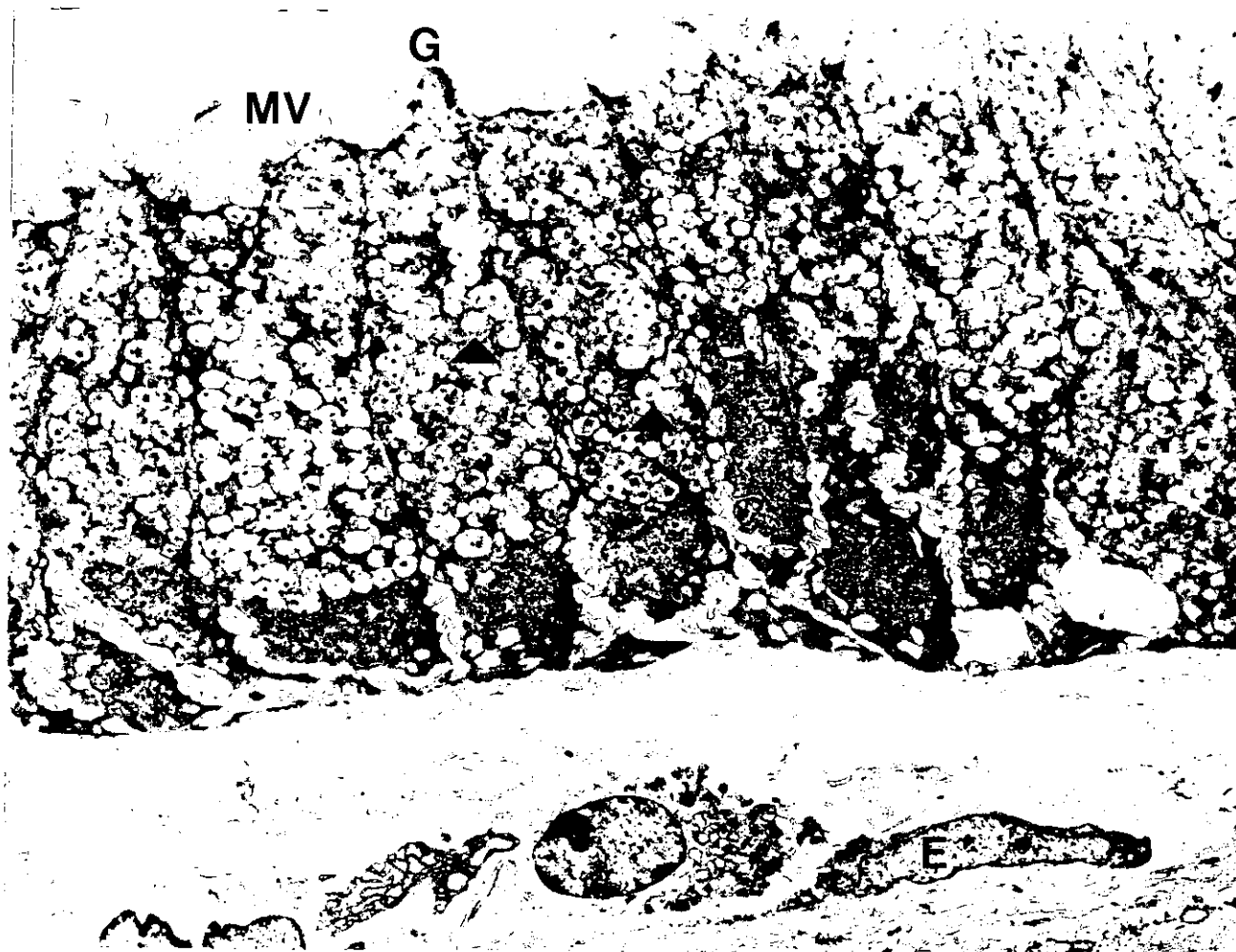
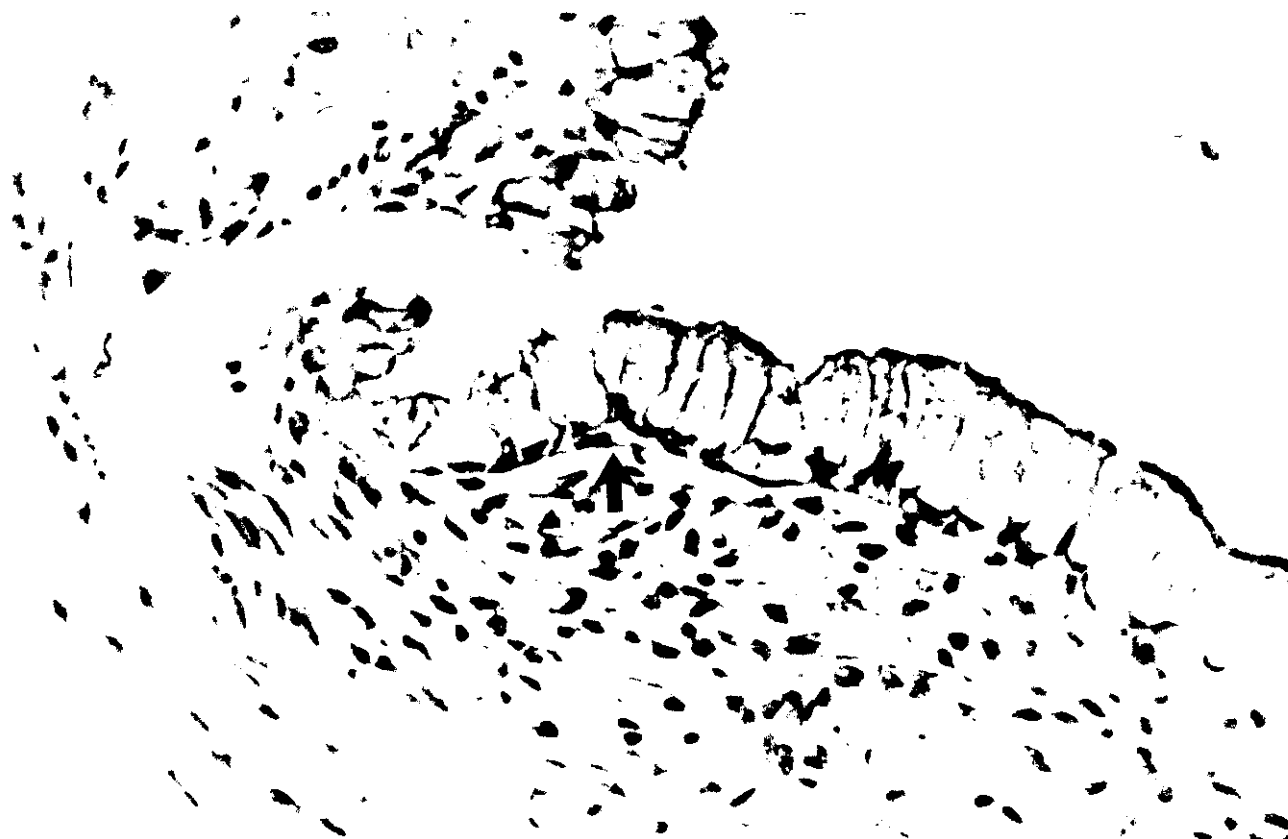


Figura 28. Estroma cervical normal con presencia de células mononucleadas monocitoides (M). Obsérvese la presencia de lámina limitante o basal (flecha) continua y de espesor uniforme en la interfase epitelio-estroma. x8400.

Figura 29. Epitelio columnar endocervical cortado oblicuamente con presencia en la zona profunda de una célula de reserva endocervical (asterisco) y una lumina intracitoplasmática (L). G, gemación secretoria apical. x4200.

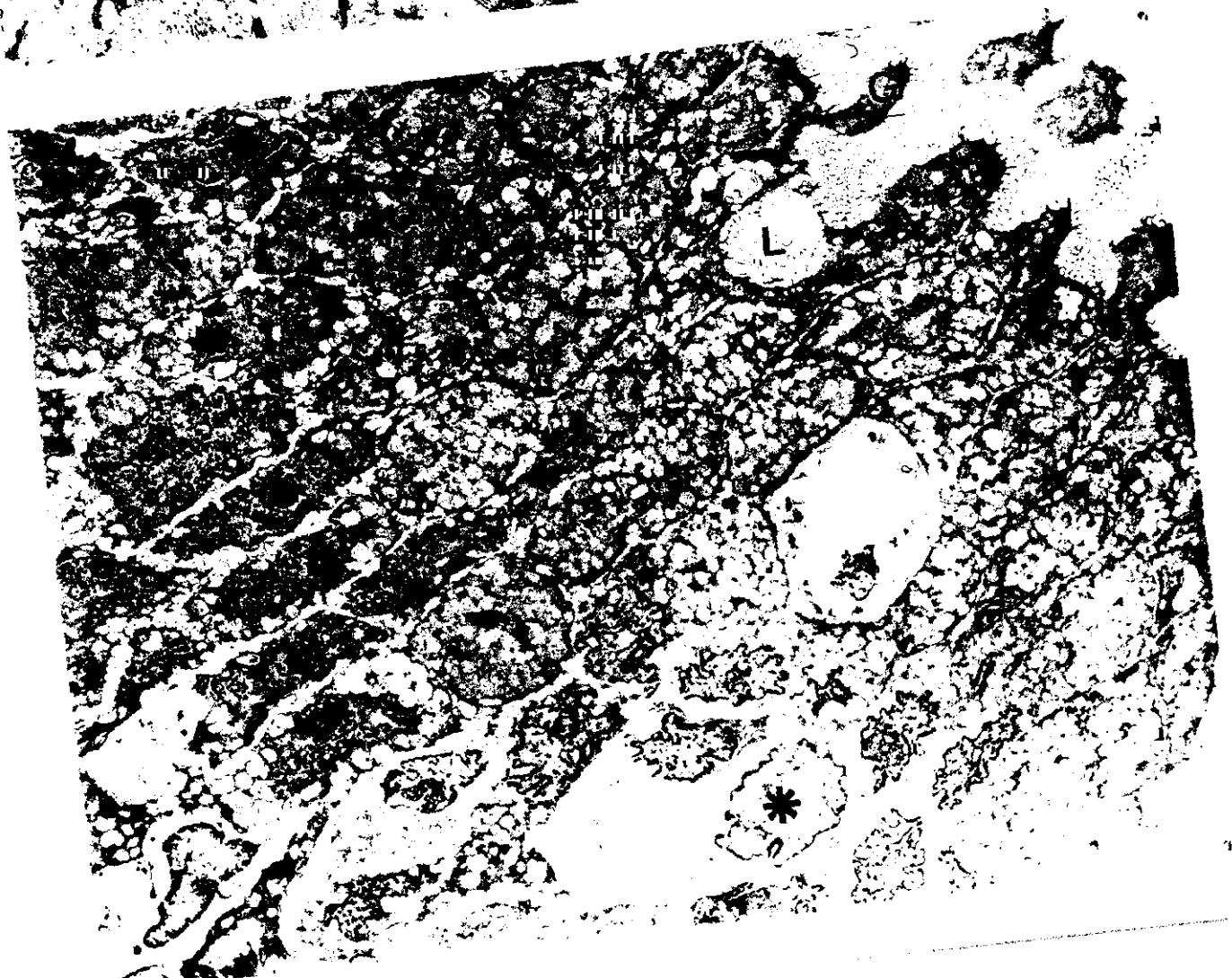
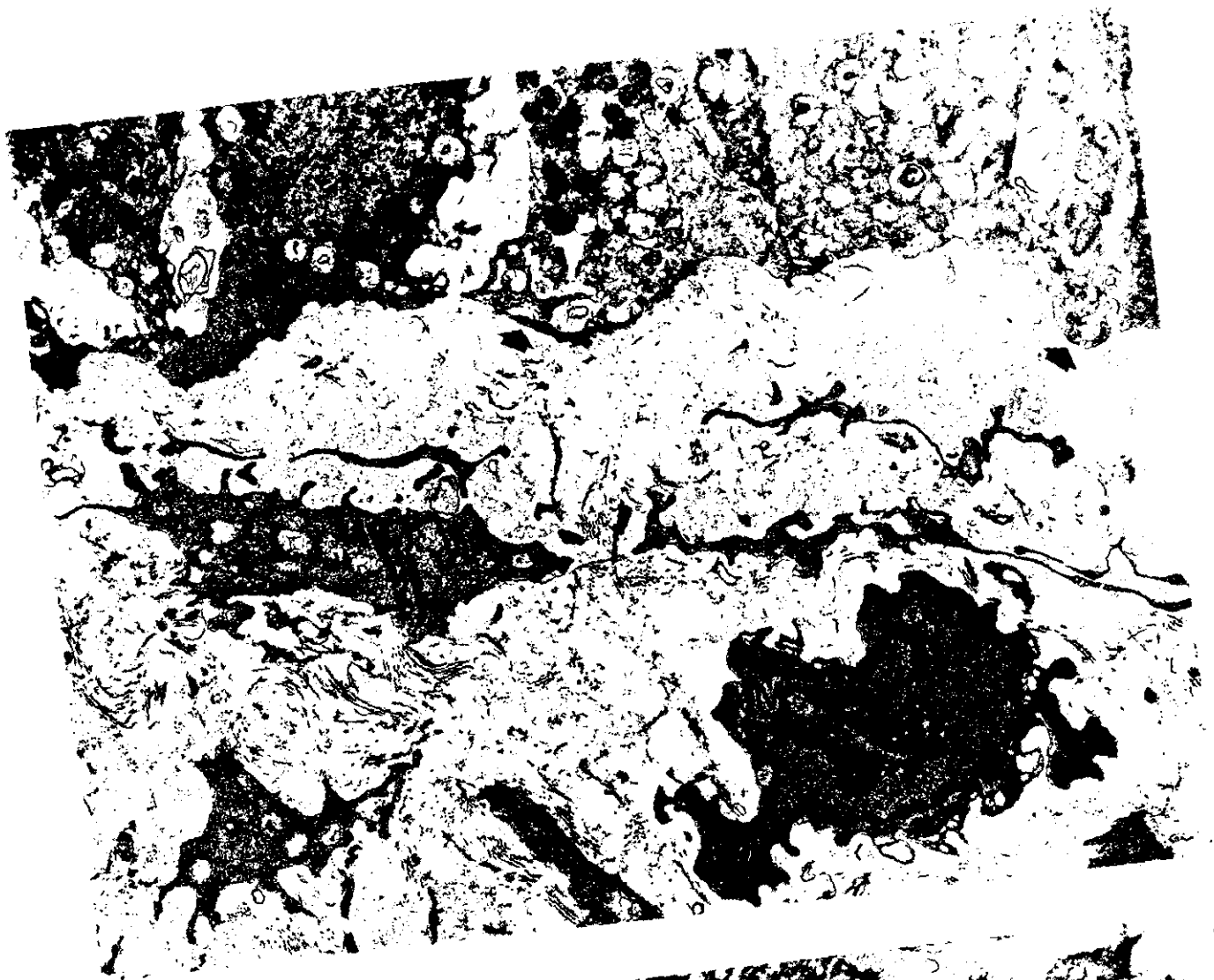


Figura 30. Epitelio endocervical adyacente a la unión escamo-columnar con presencia de numerosas células ciliadas (C), que alternan con las secretoras (S). El epitelio aparece delimitado por una basal continua (flecha) que lo separa del corion rico en colágena fibrilar. Se observan asimismo células epiteliales de amplio citoplasma claro que no muestran diferenciación y corresponden a células de reserva endocervical (R). x4200.

Figura 31. Epitelio endocervical normal (flecha) próximo a la unión escamo-columnar cuyo límite basal aparece nítidamente delimitado del corion subyacente. Obsérvese la presencia de una fina banda de epitelio escamoso en maduración que constituye una lengüeta (asterisco) en la interfase epitelial. H-E, x50.



Figura 32. Unión escamo-columnar en zona originaria (orificio cervical externo) sin actividad reparativa colposcópica. H-E, x60.

Figura 33. Detalle de la figura anterior. H-E, x600.

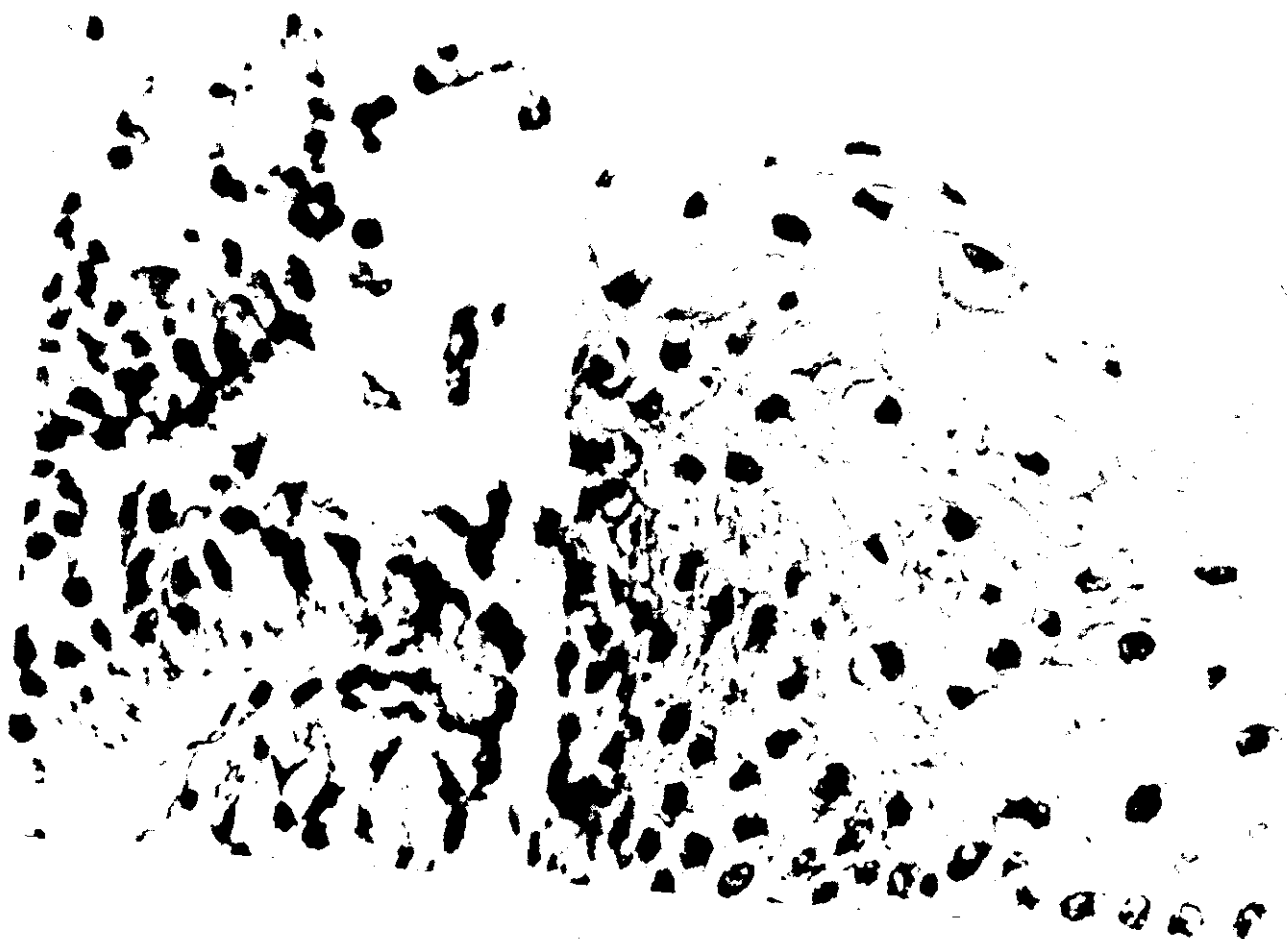


Figura 34. Unión escamocolumnar de límite basal con trayecto ascendente. Obsérvese la presencia de una fina banda de epitelio inmaduro (asterisco) no visible en la colposcopia. H-E, x150.

Figura 35. Discreto infiltrado inflamatorio (asterisco) y límite basal de los epitelios escamoso y columnar al mismo nivel, en un caso de UEC en localización originaria sin actividad reparativa. H-E, x60.

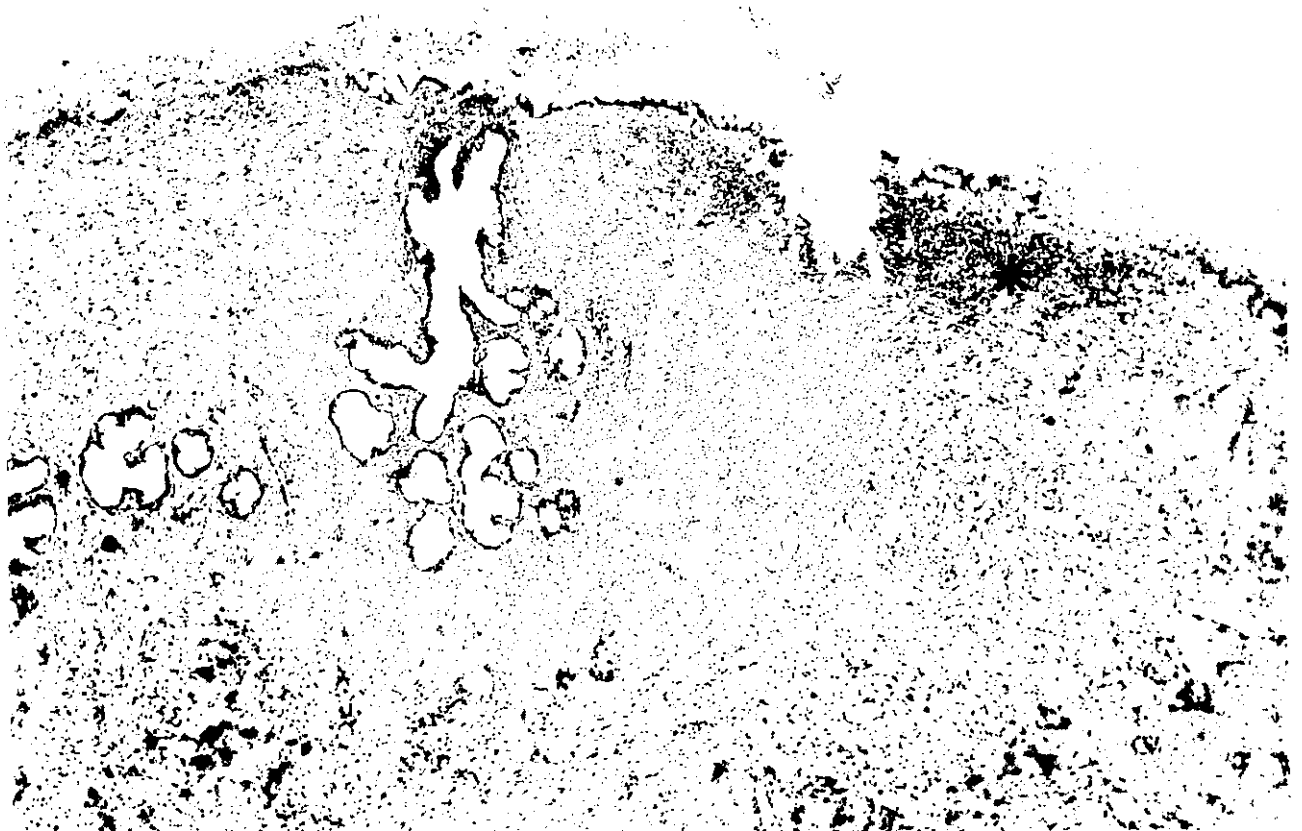


Figura 36. Detalle de la unión escamocolumnar de la figura anterior, con interfase abrupta entre los dos tipos de epitelio. H-E, x600.

Figura 37. En un corte de control del microbloque incluido en araldita, puede observarse en la zona de la UEC un discreto infiltrado inflamatorio y microerosión. Azul de toluidina, x150.

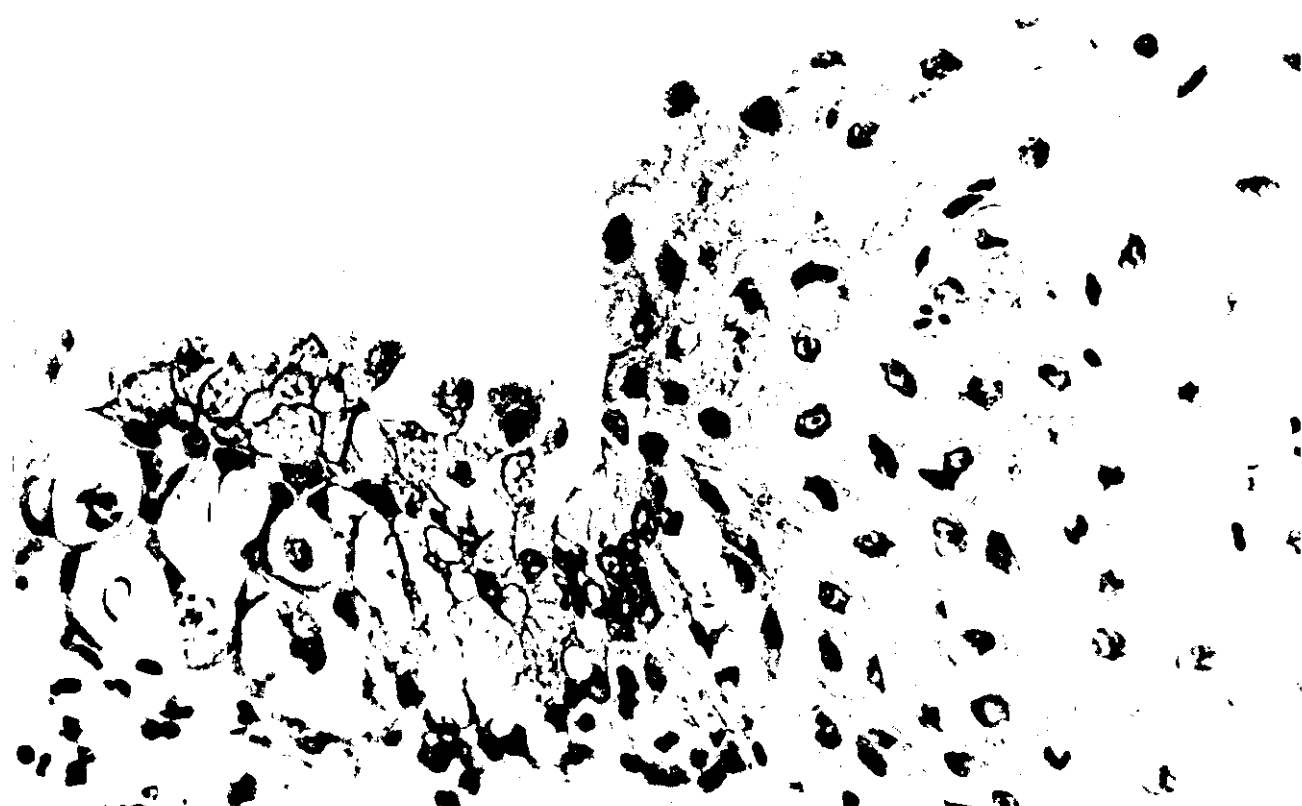


Figura 38. Detalle de la ausencia de actividad reparativa en el mismo caso de la figura anterior. Azul de toluidina, x600.

Figura 39. Epitelio columnar con cambios degenerativos próximo a una interfase escamo-columnar sin actividad reparativa. H-E, x600.

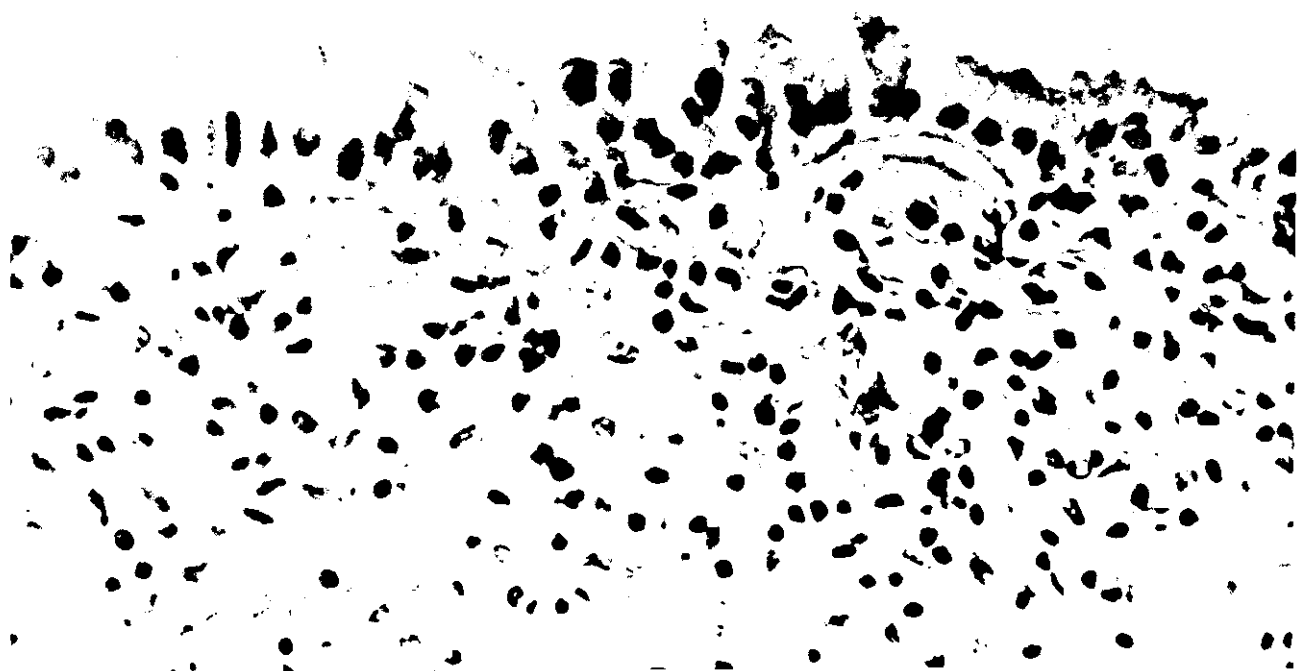
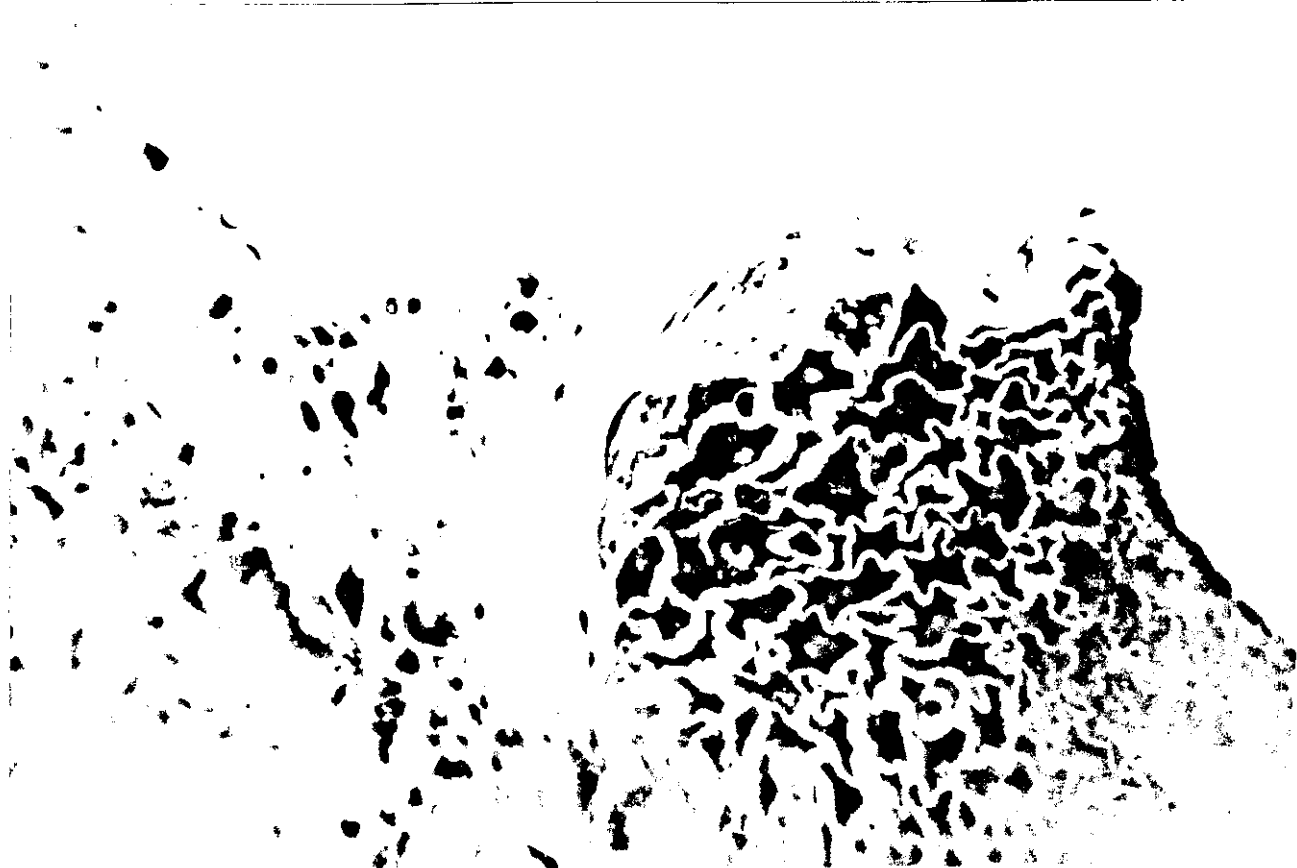


Figura 40. Epitelio columnar con marcados cambios regresivos en un caso de UEC en OCE, sin actividad reparativa. La imagen está desenfocada pero se ha incluido para una mejor comprensión de la figura siguiente. x12600.

Figura 41. Detalle de una célula columnar degenerada de la figura anterior, con preservación de la lámina limitante (flechas). x30500.

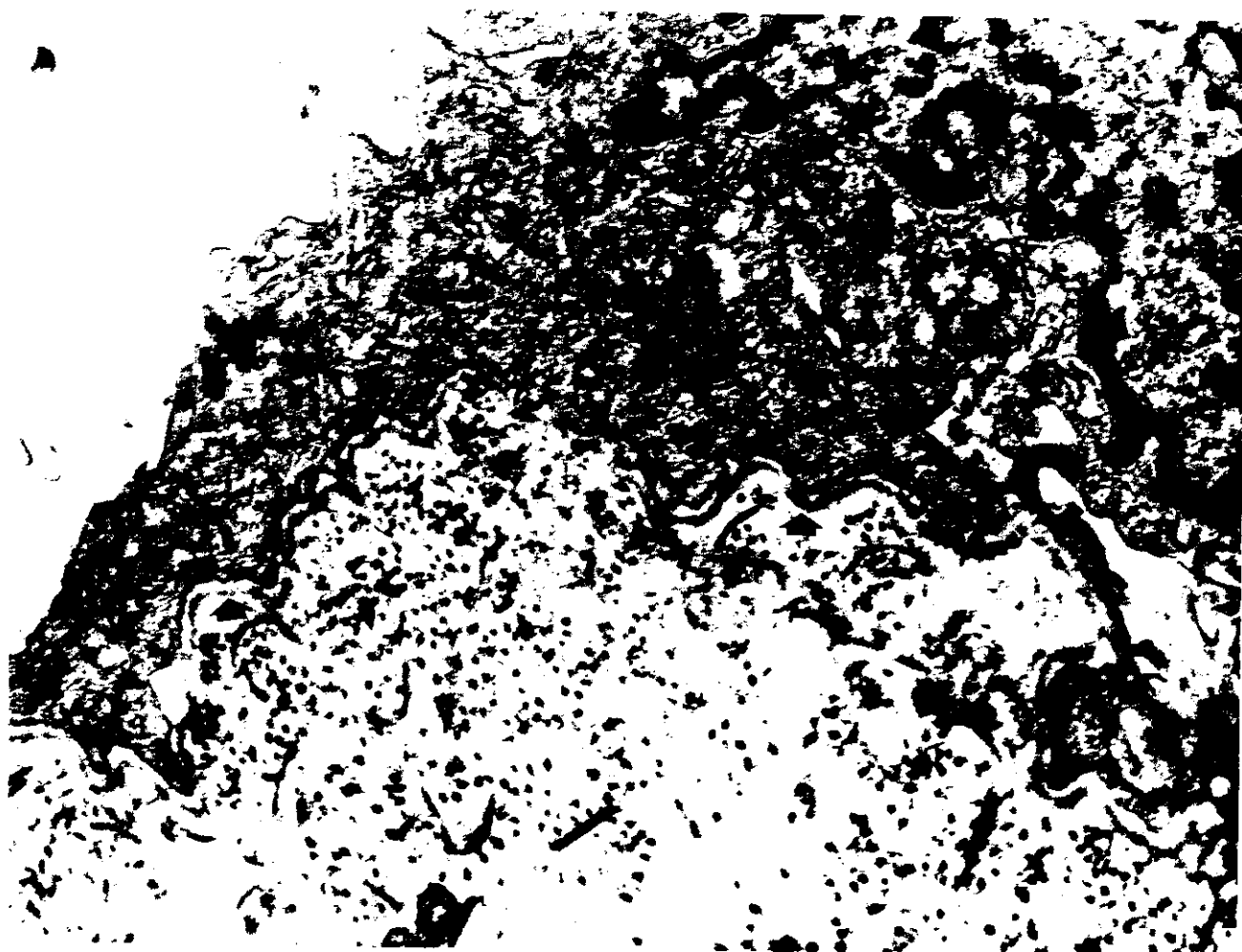


Figura 42. Metaplasia escamosa inaparente colposcópicamente en los "micropólipos" del epitelio columnar endocervical en un caso del Grupo 1Q. H-E, x600.

Figura 43. Típicas formaciones vellositarias o micropolipoides (flechas) configuradas por la mucosa endocervical ectópica, revestidas por epitelio columnar mucosecretor endocervical normal. H-E, x50.



Figura 44. Zona de microerosión (flecha) en la superficie de las micropólipos configurados por la mucosa endocervical ectópica. H-E, x50.

Figura 45. Microscopía óptica de un caso de ectopia sin actividad reparativa. H-E, x150.

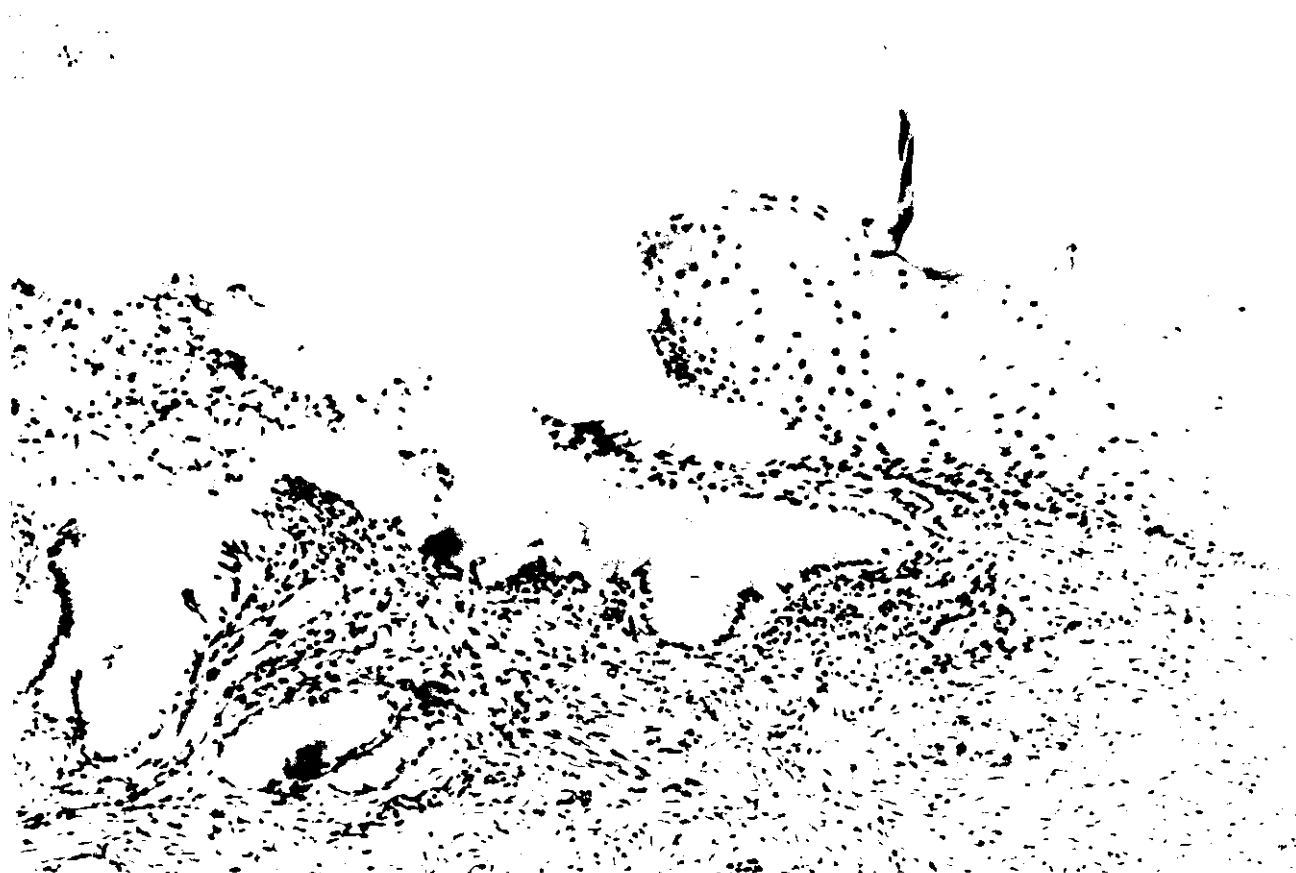


Figura 46. Caso 11. Ausencia colposcópica de actividad reparativa. H-E, x150.

Figura 47. Unión escamocolumnar en un caso de ectopia sin actividad reparativa. Azul de toluidina, x600.

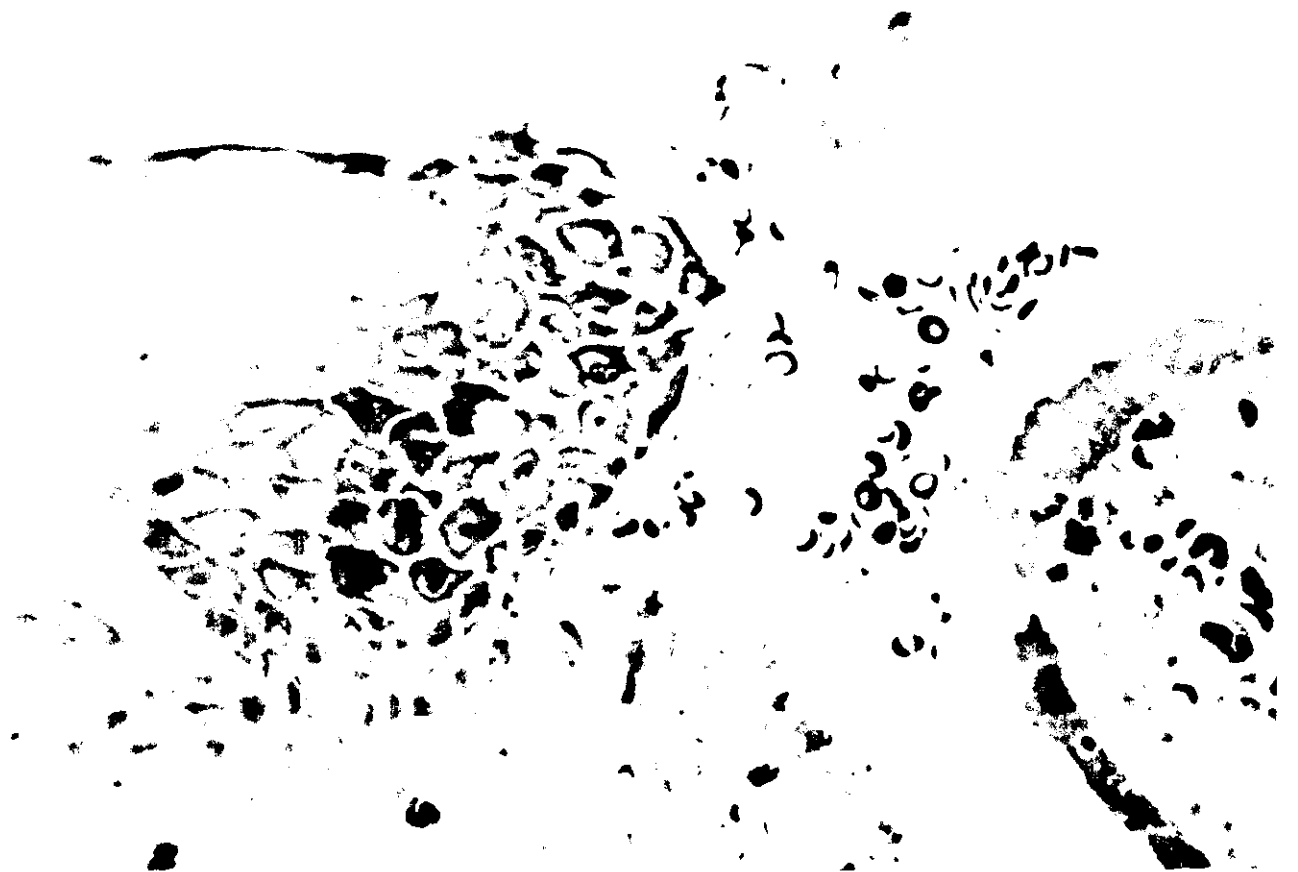


Figura 48. Microerosión e infiltrado inflamatorio, en una UEC sin actividad reparativa. Azul de toluidina, x150.

Figura 49. Alteraciones degenerativas en el epitelio columnar (flecha) próximo a la interfase escamocolumnar. Azul de toluidina, x600.

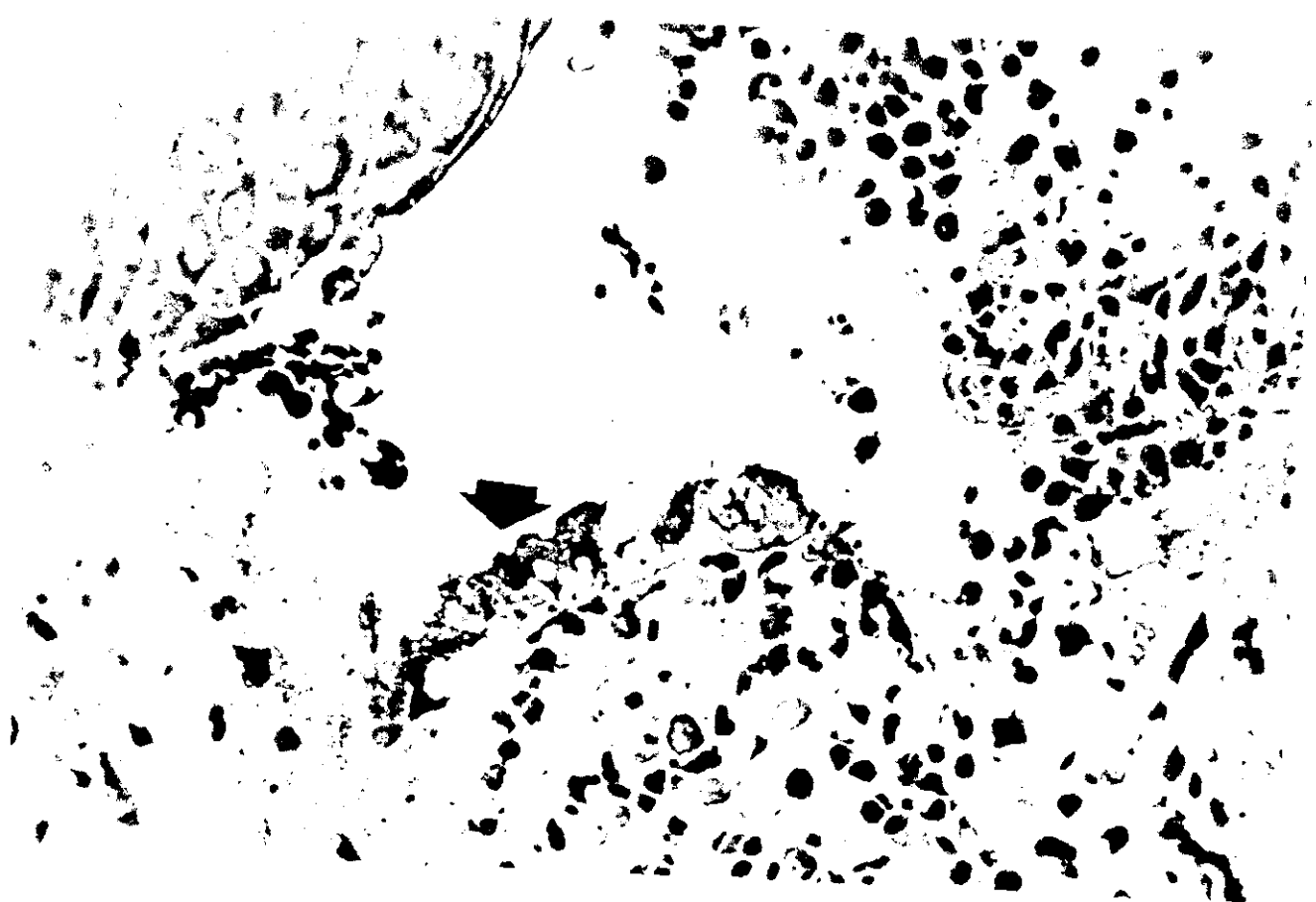
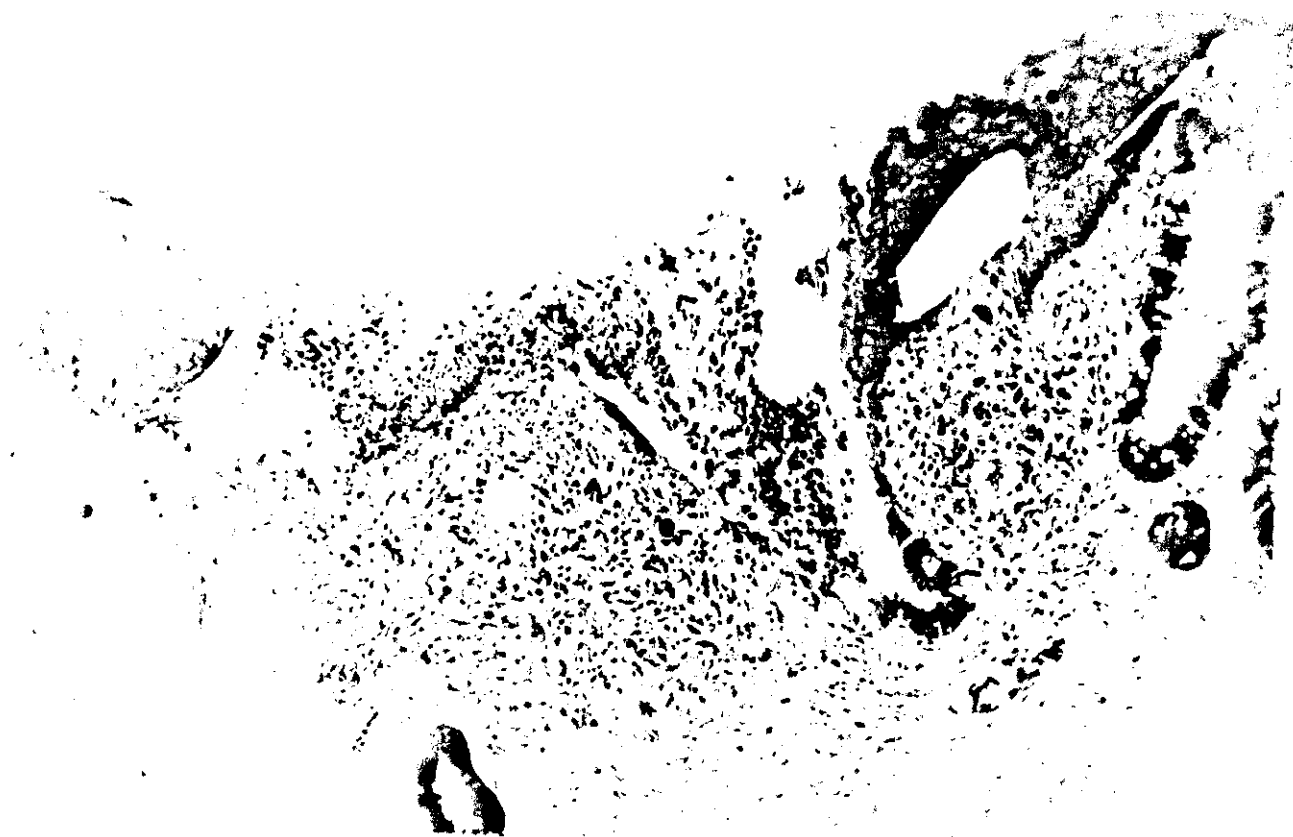


Figura 50. Zona de erosión microscópica en la UEC en un caso de ectopia sin actividad reparativa. Azul de toluidina, x600.

Figura 51. Scanning. Micropólipo en la ectopia, revestido por epitelio columnar endocervical. x450.

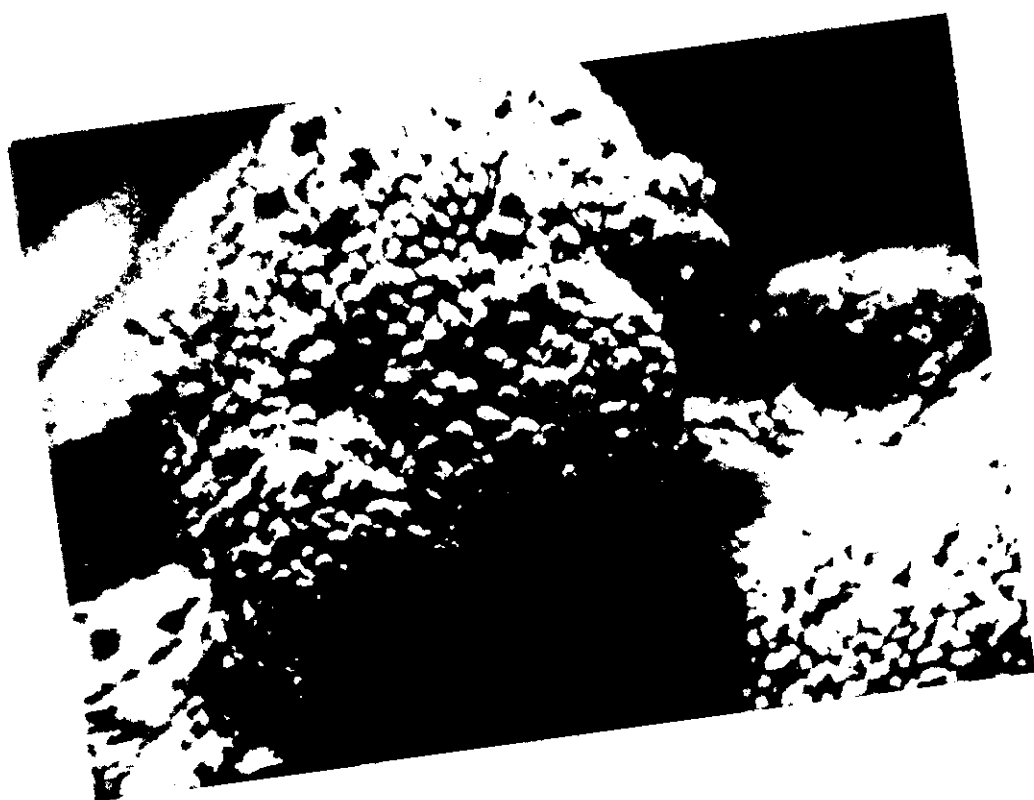
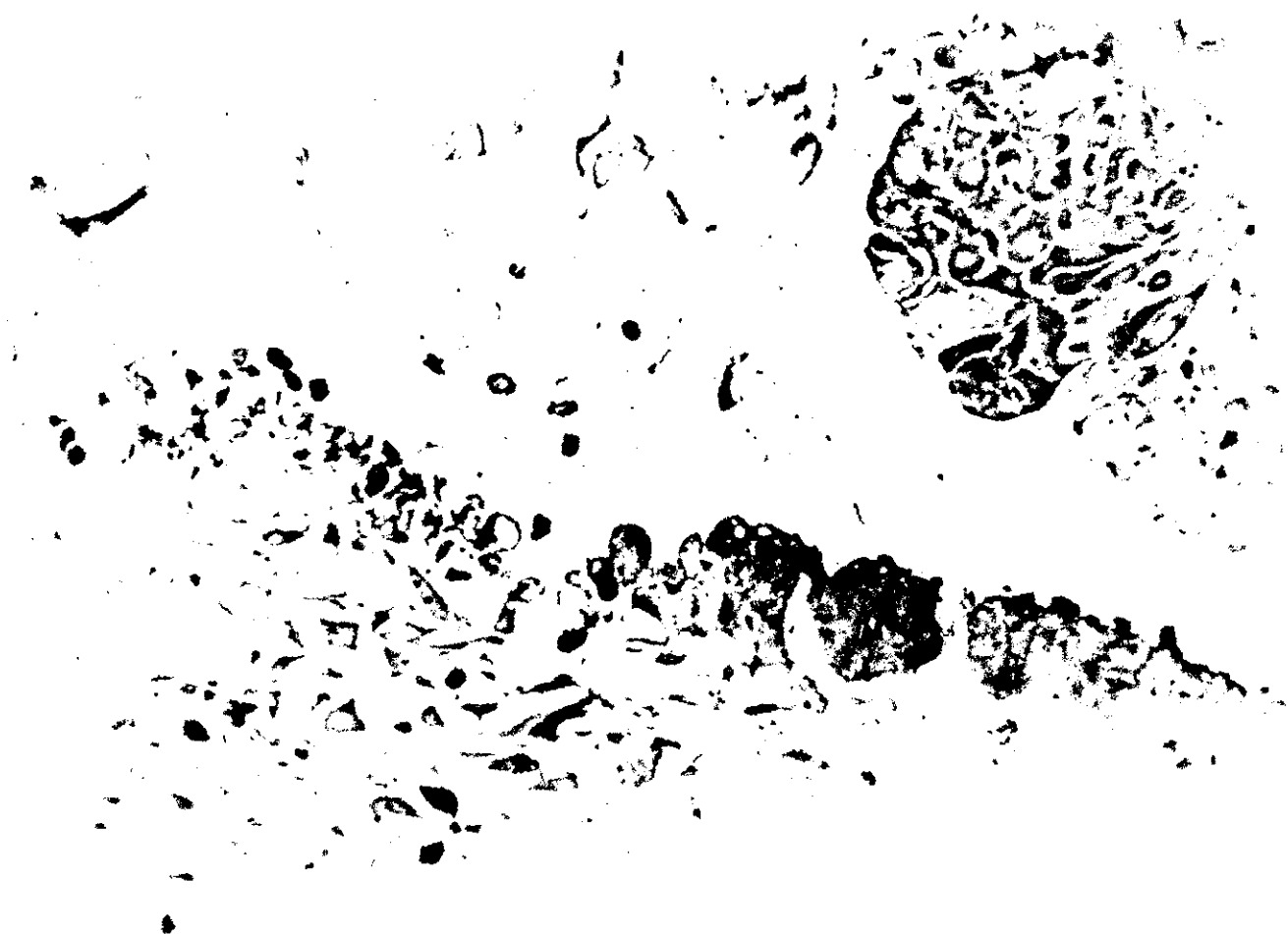


Figura 52. Microscopio electrónico de barrido. Eritrocitos sobre una zona de erosión cervical. x1500.

Figura 53. Epitelio columnar en la ectopia sin reparación. Presencia de fenómenos secretorios (S) apicales e inclusiones lipídicas (flechas) en el citoplasma de las células mucosecretoras. x5250.

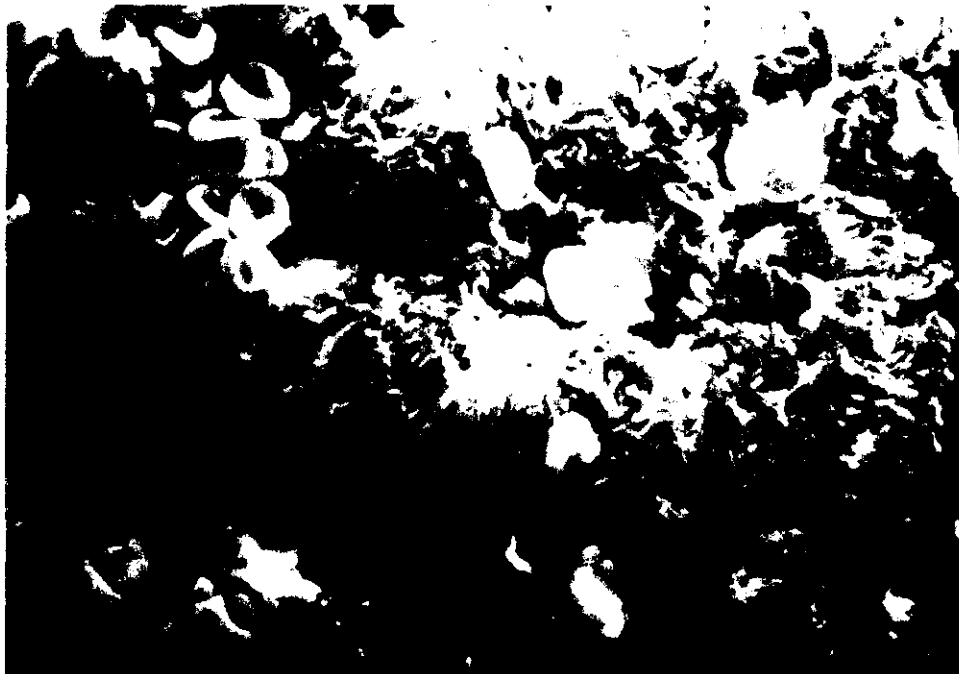


Figura 54. Epitelio ectópico con desprendimiento apical secretorio (S), abundantes microvillis (M), con frecuencia ramificados y numerosas filopodias basales interdigitadas (asterisco). Flecha, invaginaciones en el contorno basal. L, linfocito intraepitelial. x6300.

Figura 55. Células ciliadas (C) en el epitelio ectópico, de características normales. G, gemación secretora. Flecha, ramificaciones microvellositarias. x6300.

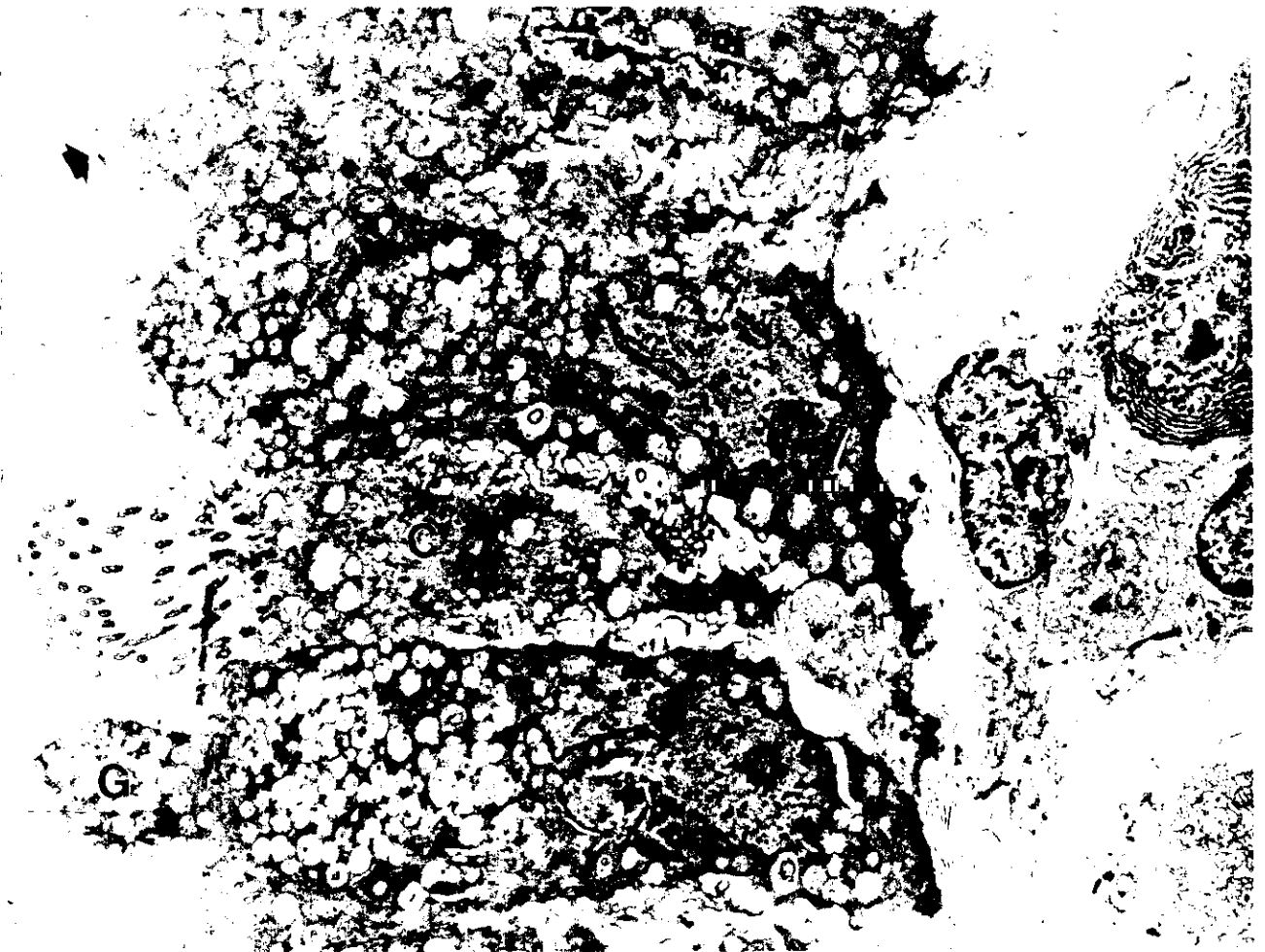


Figura 56. Polo basal de célula columnar ectópica que muestra hemidesmosoma rudimentario (flecha) y presencia de muy escasas fibrillas de anclaje en el corion subyacente. Cabeza de flecha, inclusión microfilamentosa intracitoplasmática. Flecha hueca, haz de tonofilamentos. x16800.

Figura 57. Polo apical del epitelio ectópico con numerosas inclusiones lipídicas (L). x16800.

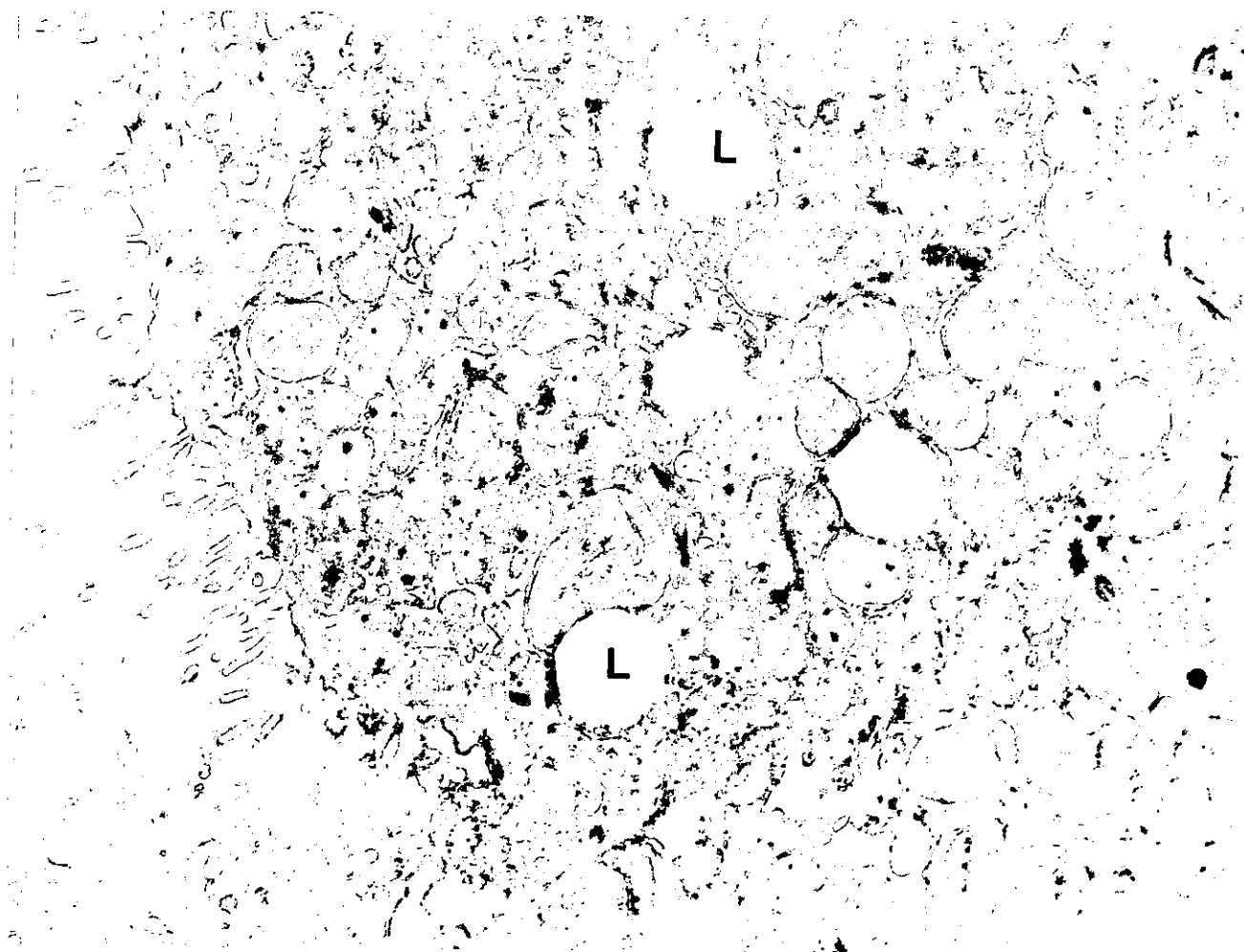


Figura 58. Epitelio ectópico con escaso citoplasma apical y microvillis ramificados (flecha), próximo a una zona de microerosión. x10500.

Figura 59. Epitelio ectópico con escasa diferenciación mucosecretora, próximo a una zona de erosión. Una de las células sumamente indiferenciada y en relación con la membrana basal corresponde a una célula de reserva endocervical (R). x10500.

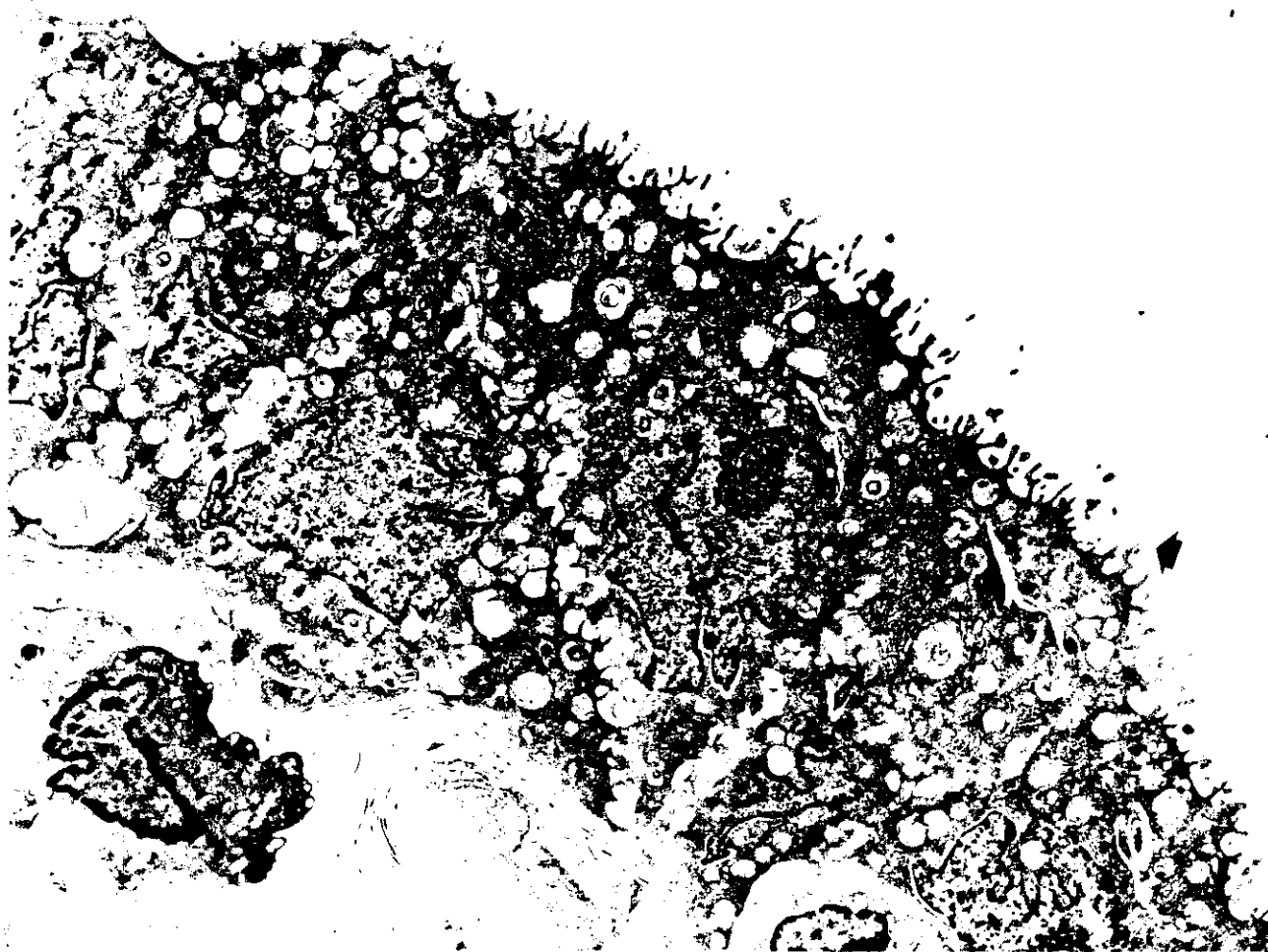


Figura 60. Epitelio glandular en una zona de ectopia con microvillis muy abundantes con frecuencia ramificados en la luz de la glándula (asterisco). L, linfocito intraepitelial. x5250.

Figura 61. Polos basales de las células glandulares con numerosas interdigitaciones filopódicas (asterisco). x16800.

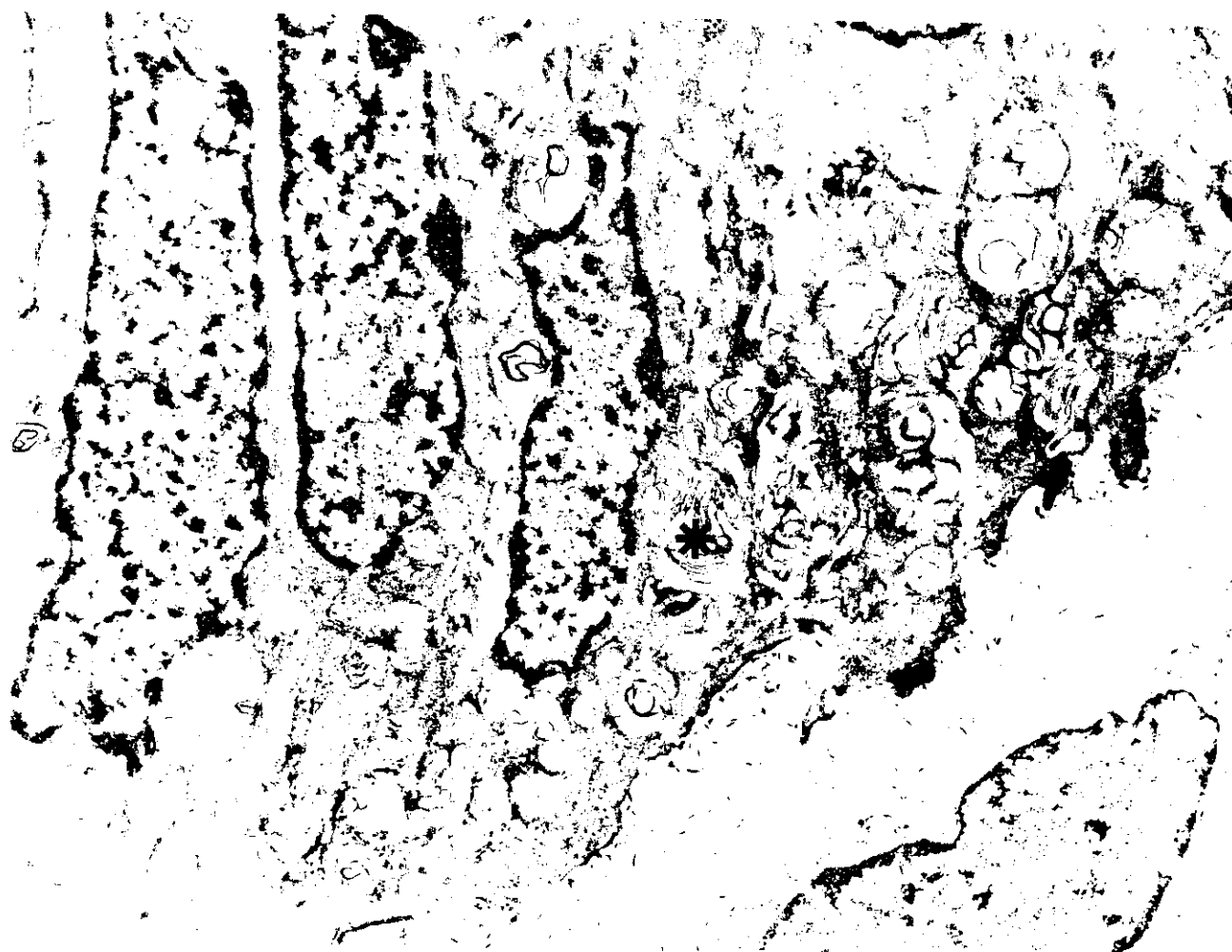


Figura 62. Corion inflamatorio, muy frecuente en la ectopia, con presencia de numerosas células plasmáticas (P). x6300.

Figura 63. Histiocito en el corion ectópico. Flecha, lisosoma. x16800.

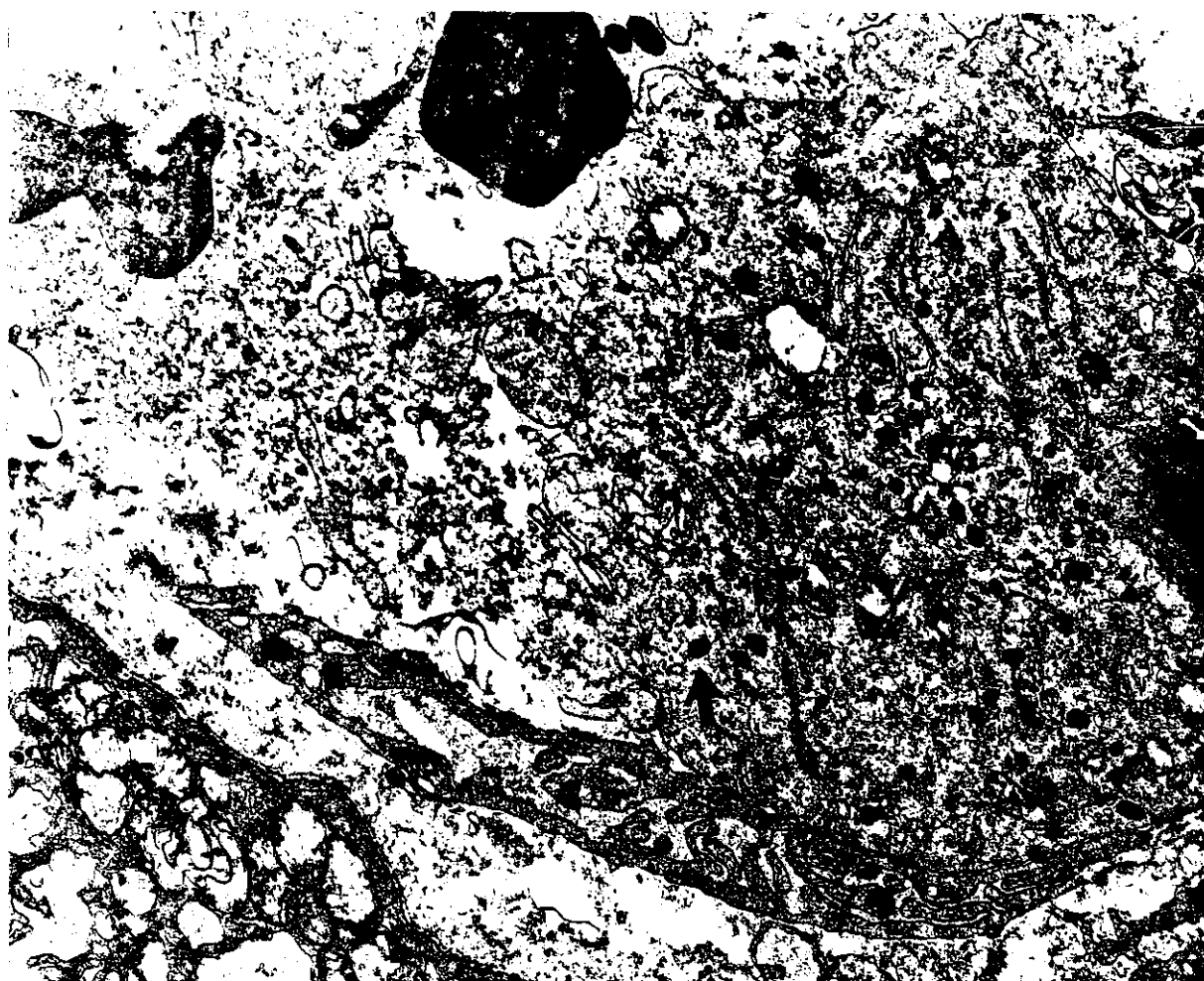
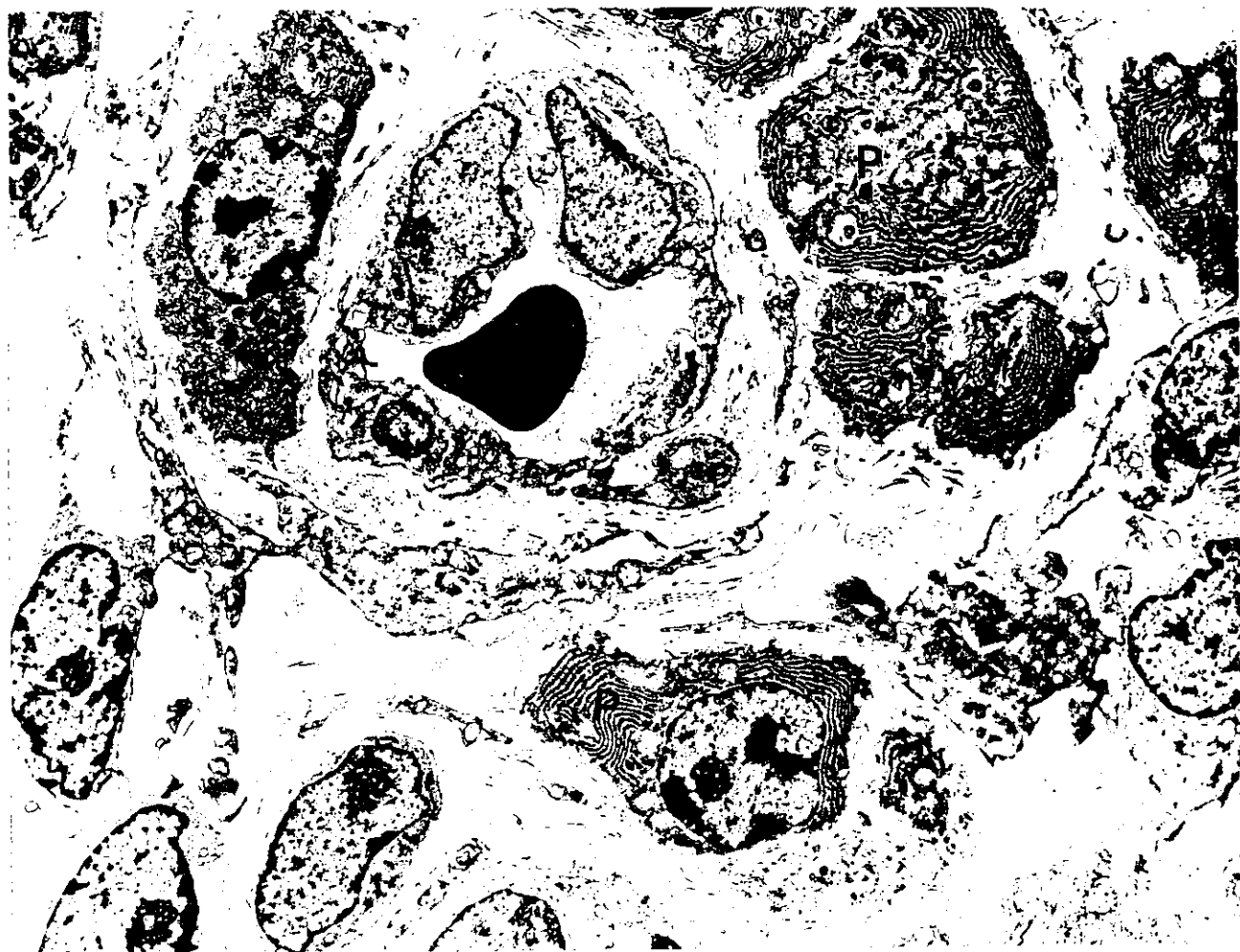


Figura 64. Zona de microerosión en relación con el epitelio columnar, con migración leucocítica a través de la membrana basal (flecha). M, célula mononucleada libre. C, corion. x4200.

Figura 65. Núcleo heterocromatínico denudado en el estroma cervical de un caso de ectopia sin actividad reparativa (Caso 11). x5000.

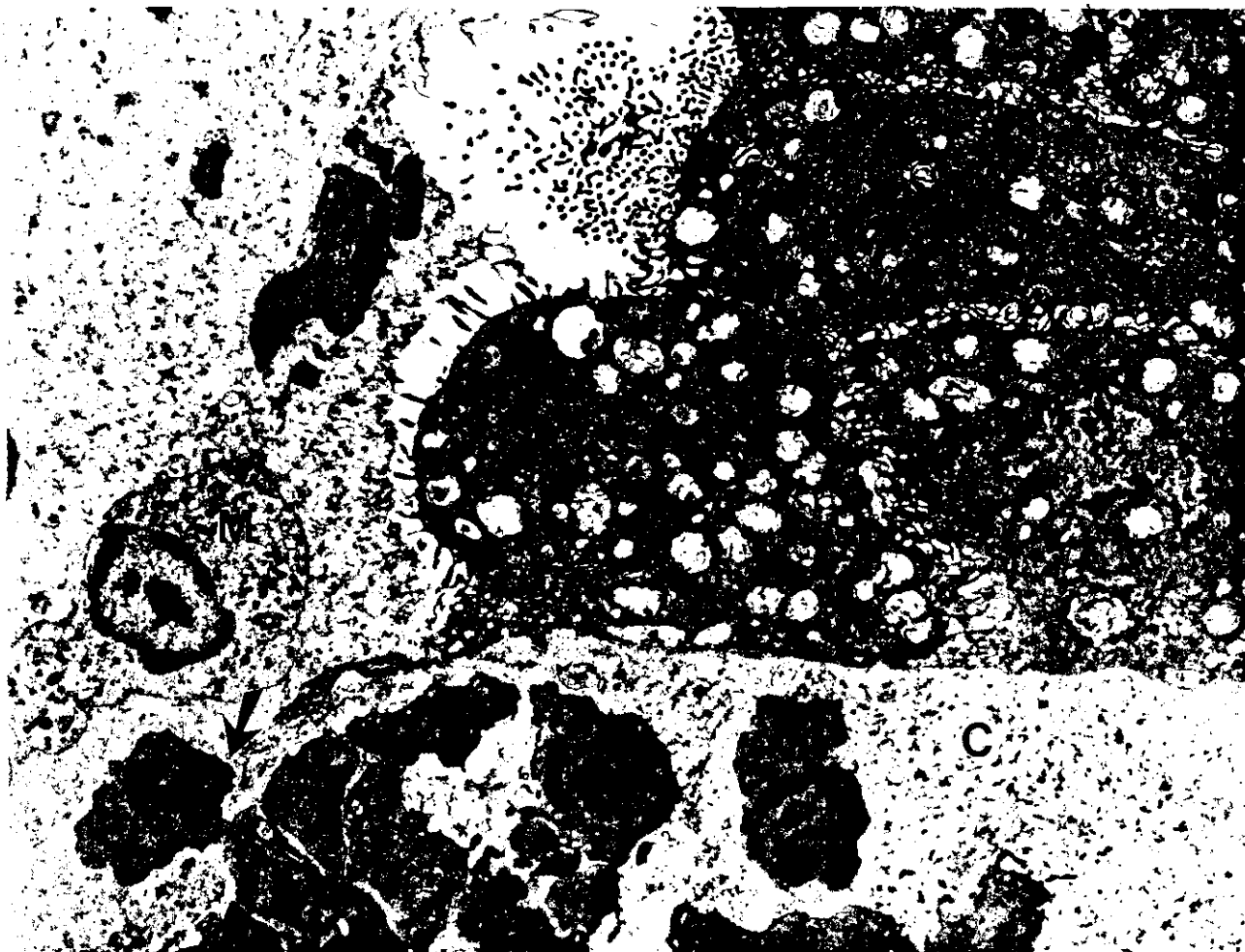


Figura 66. Zona de la interfase escamo-columnar, menor de 0,5 cm. de extensión, en un caso de ectopia sin zona de transformación colposcópica. Obsérvese la mezcla de células pavimentosas metaplásicas (M) y mucosecretoras con lúminas intracitoplasmática (L). Asterisco, célula de Langerhans. x6300.

Figura 67. Detalle del citoplasma de la célula de Langerhans de la figura anterior, con presencia de los típicos gránulos o "cuerpos-X" (flechas) intracitoplasmáticos. Asterisco, célula pavimentosa. x63000.

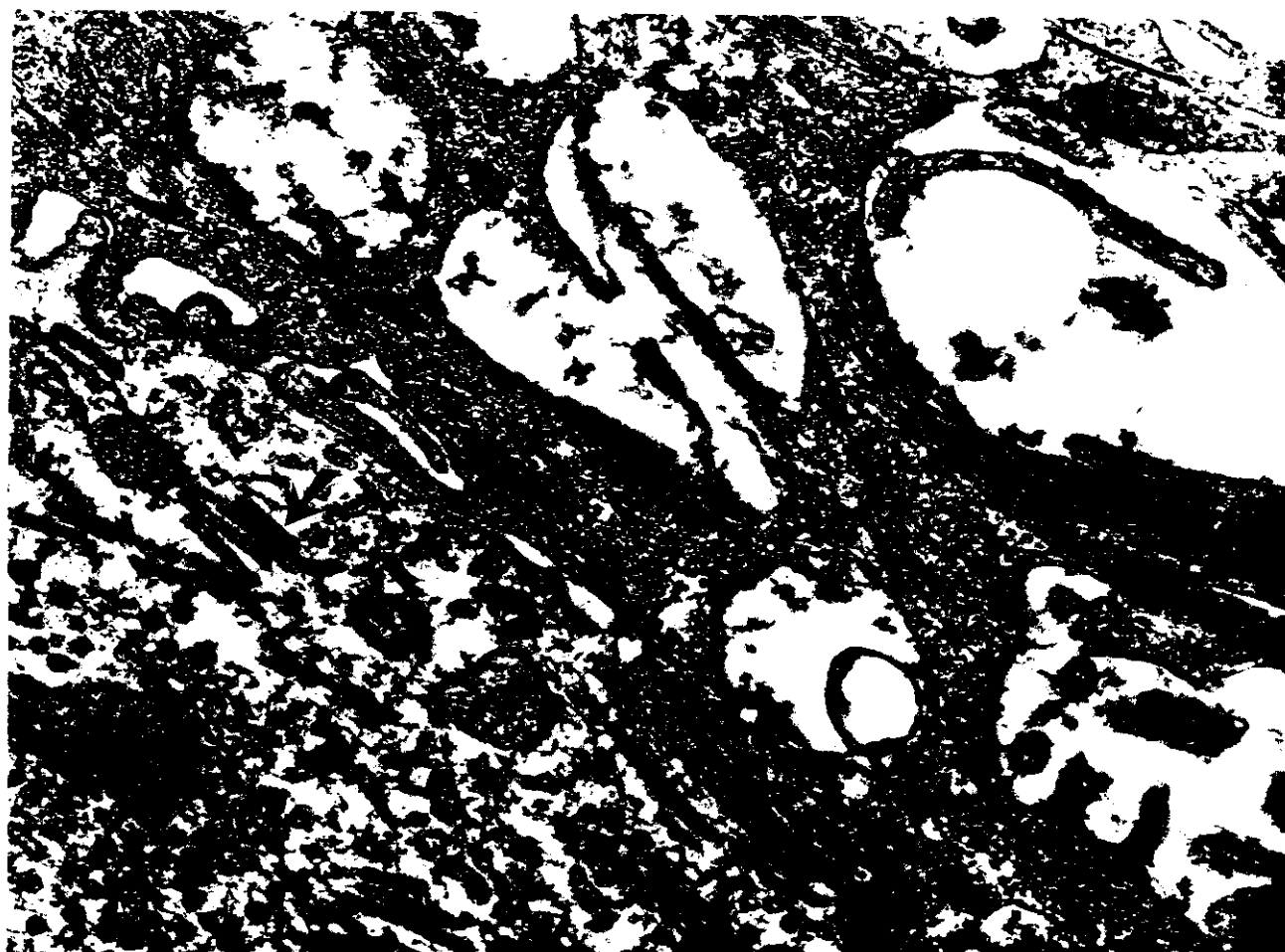


Figura 68. Epitelio columnar con importantes cambios degenerativos en la proximidad de una zona de microerosión en una ectopia sin actividad reparativa. x8900.

Figura 69. En un caso de ectopia sin actividad reparativa colposcópica, presencia en la zona de unión escamo-columnar de microerosión con pérdida de células columnares (asterisco) e infiltrado leucocitario (flecha) del corion. x8900.

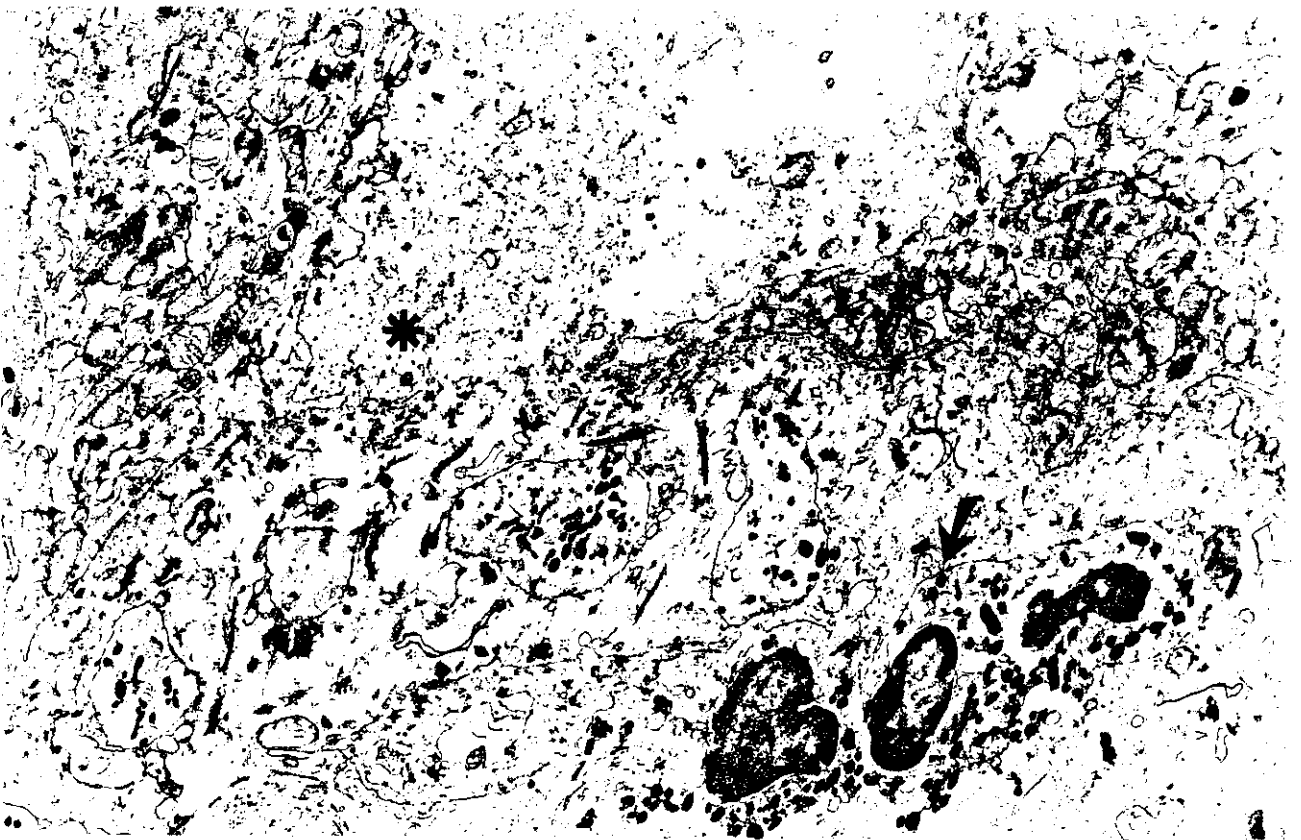


Figura 70. Epitelio columnar en mucosa ectópica próxima a una zona de microerosión. x2250.

Figura 71. Microscopía óptica. Entropión. Presencia de glándulas endocervicales quistificadas (asterisco) en el corion subyacente al epitelio pavimentoso. H-E, x125.

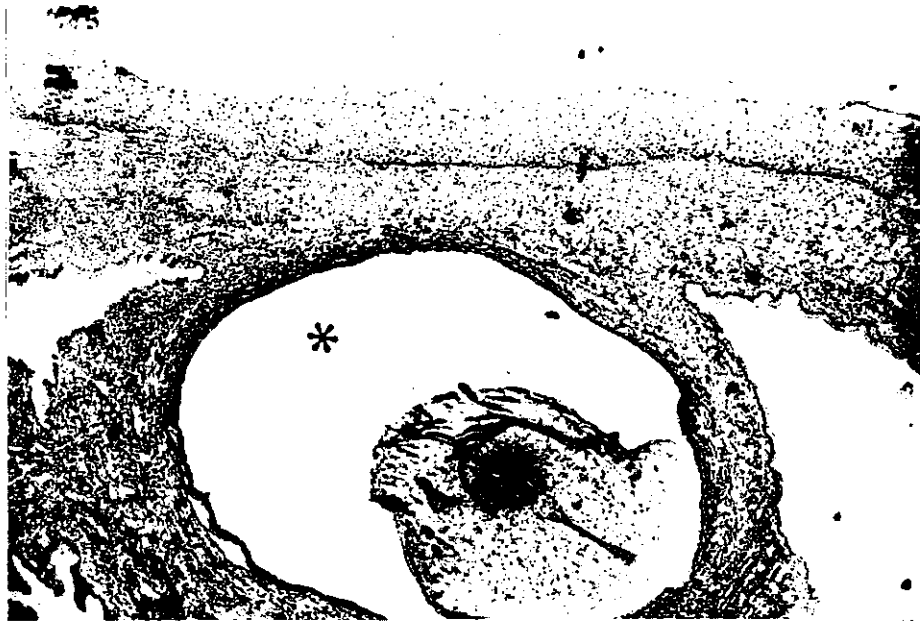
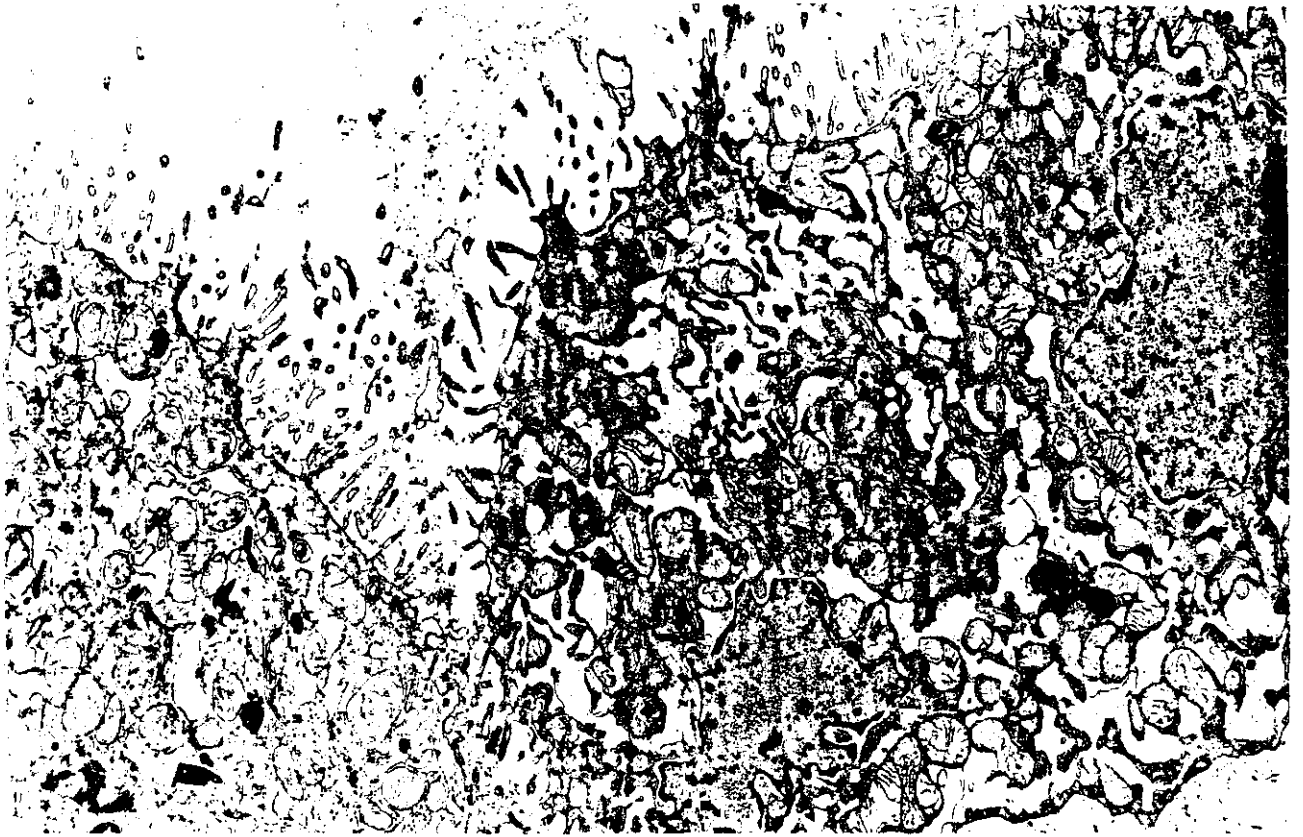


Figura 72. Entropión. Unión escamo-columnar en la que se observa la zona de transición entre los dos tipos de epitelio, sobre un corion que muestra un discreto infiltrado inflamatorio crónico (asterisco). H-E, x125.

Figura 73. Entropión sin actividad reparativa. Obsérvese el límite escamocolumnar en una de las caras del canal cervical y su ausencia en el opuesto. H-E, x150.

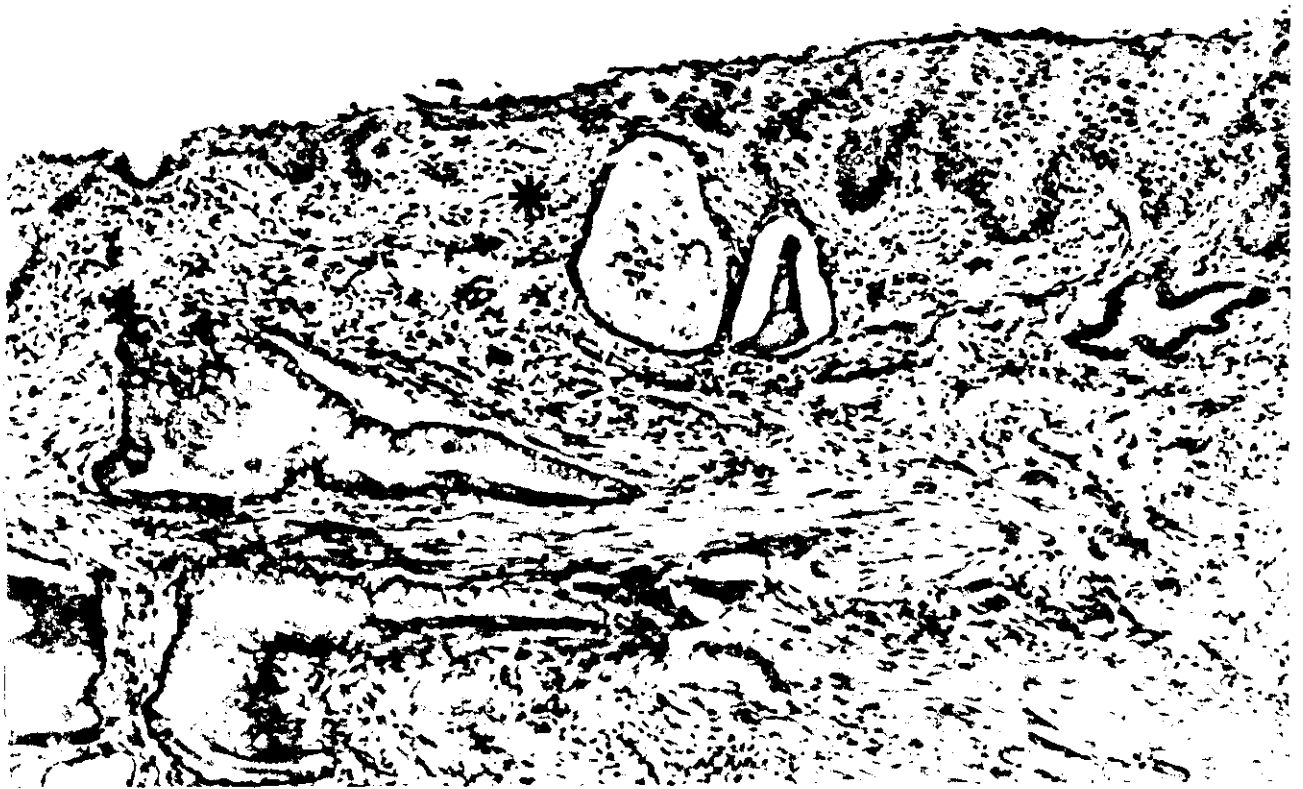


Figura 74. Detalle de la unión escamocolumnar en un entropión sin actividad. C, epitelio columnar; E, epitelio escamoso. H-E, x600.

Figura 75. Límite escamocolumnar en un caso de entropión, con interposición del epitelio escamoso entre el corion y el epitelio columnar. H-E, x600.



Figura 76. Unión escamocolumnar en un entropión sin actividad. Obsérvese como el epitelio columnar (flecha) recubre el límite del escamoso. H-E, x150.

Figura 77. Entropión. Epitelio pavimentoso atrófico sobre un corion con marcada infiltración inflamatoria (asterisco). H-E, x125.



Figura 78. Area circunscrita de proliferación de células de reserva endocervicales (flecha). H-E, x125.

Figura 79. Caso de entropión, con presencia de actividad reparativa comprobada histológicamente. Asterisco, epitelio metaplásico de reparación. H-E, x60.



Figura 80. Amplia banda de epitelio metaplásico de reparación (asterisco) en un caso de entropión. H-E, x150.

Figura 81. Epitelio metaplásico inmaduro (asterisco) en un caso de entropión. H-E, x600.

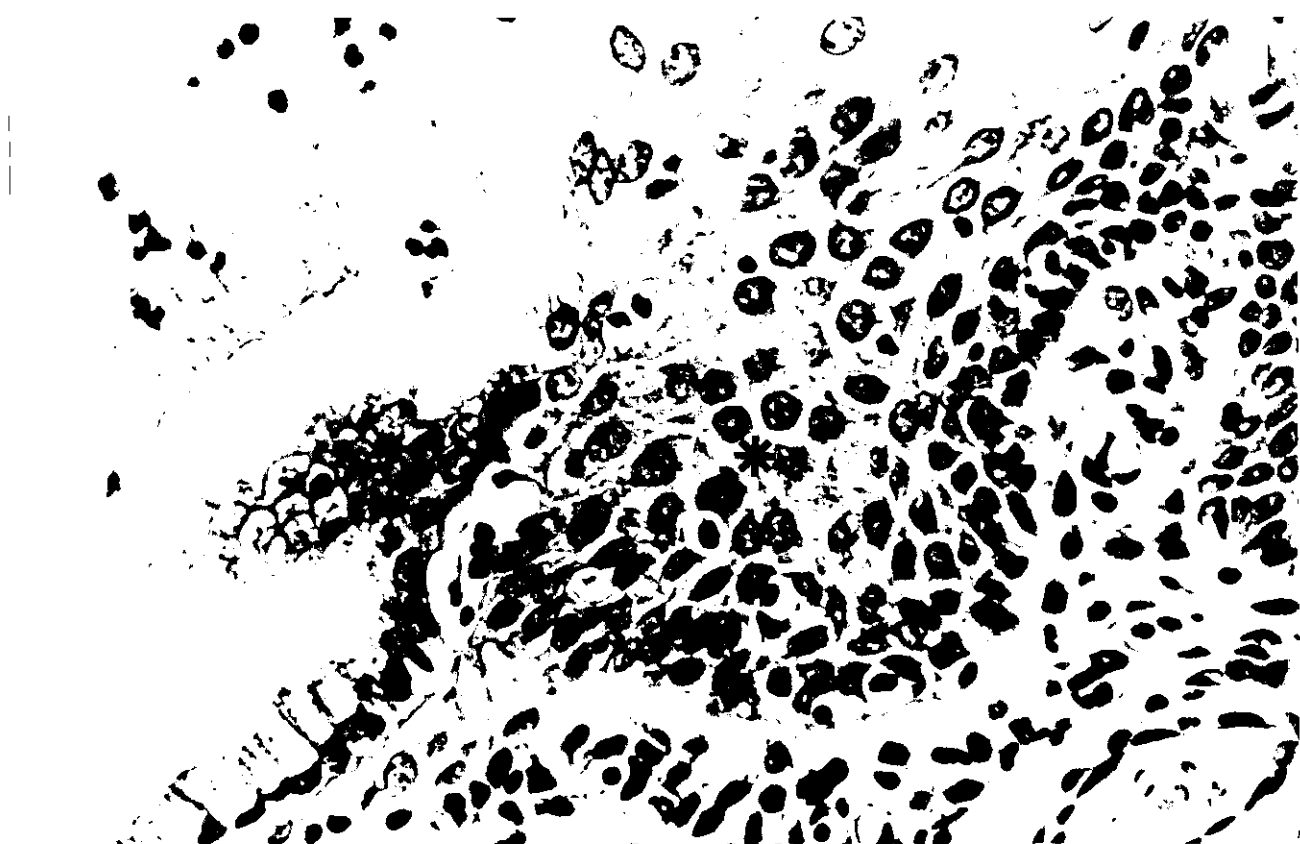


Figura 82. En un caso de entropión, epitelio metaplásico inmaduro (asterisco) sustituyendo al columnar de una glándula endocervical. H-E, x600.

Figura 83. Célula endocervical atípica en la unión escamo-columnar, en un caso de entropión, cuyo citoplasma contiene numerosas inclusiones lipídicas (asterisco) y algunos cristaloides (flecha). x12600.

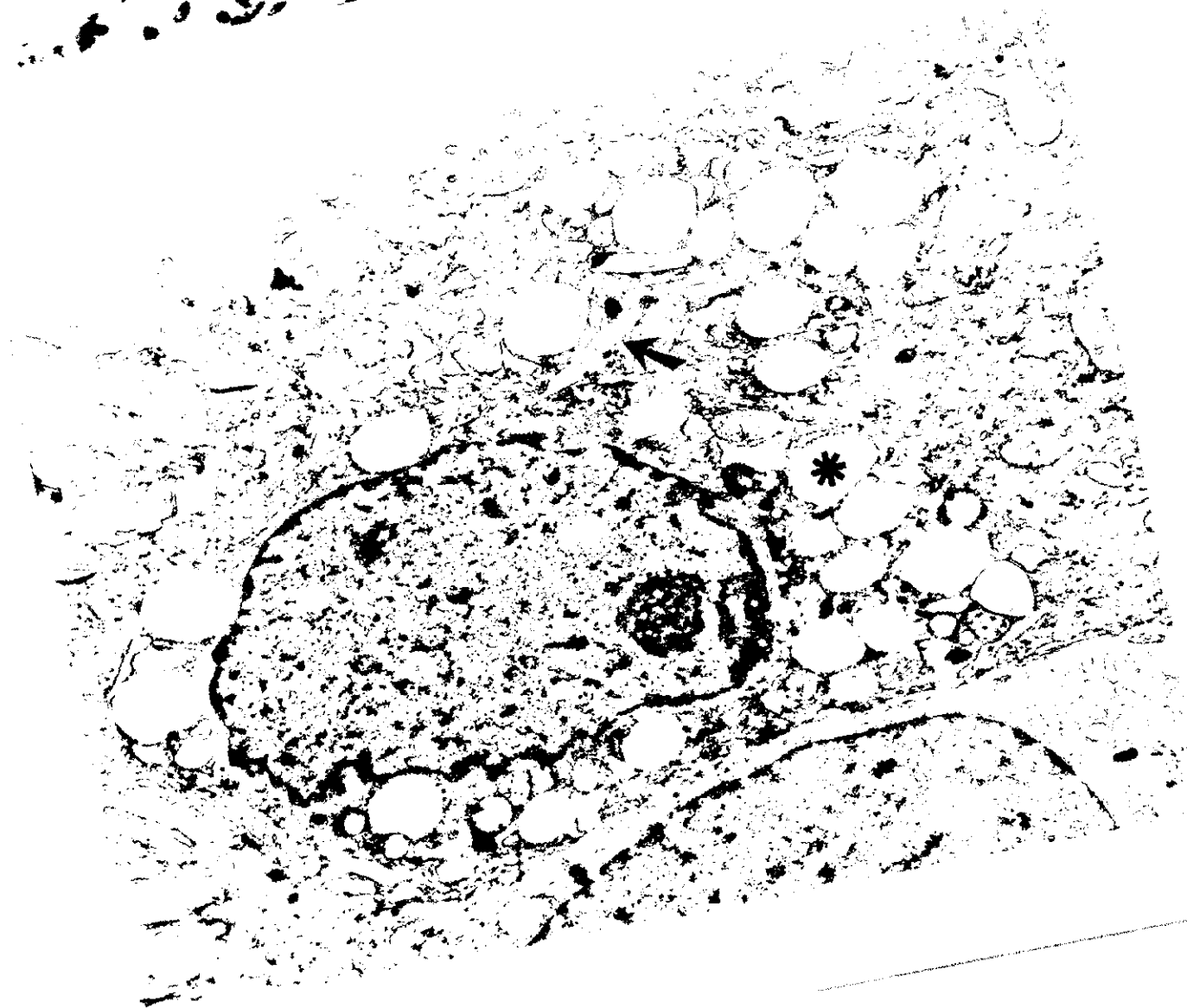


Figura 84. Cuerpo de inclusión intranuclear gránulo-filamentoso en una célula endocervical, en un caso de entropión. x84000.

Figura 85. Célula mucosecretora inmadura (asterisco) en un caso de entropión sin actividad reparativa. x3700.

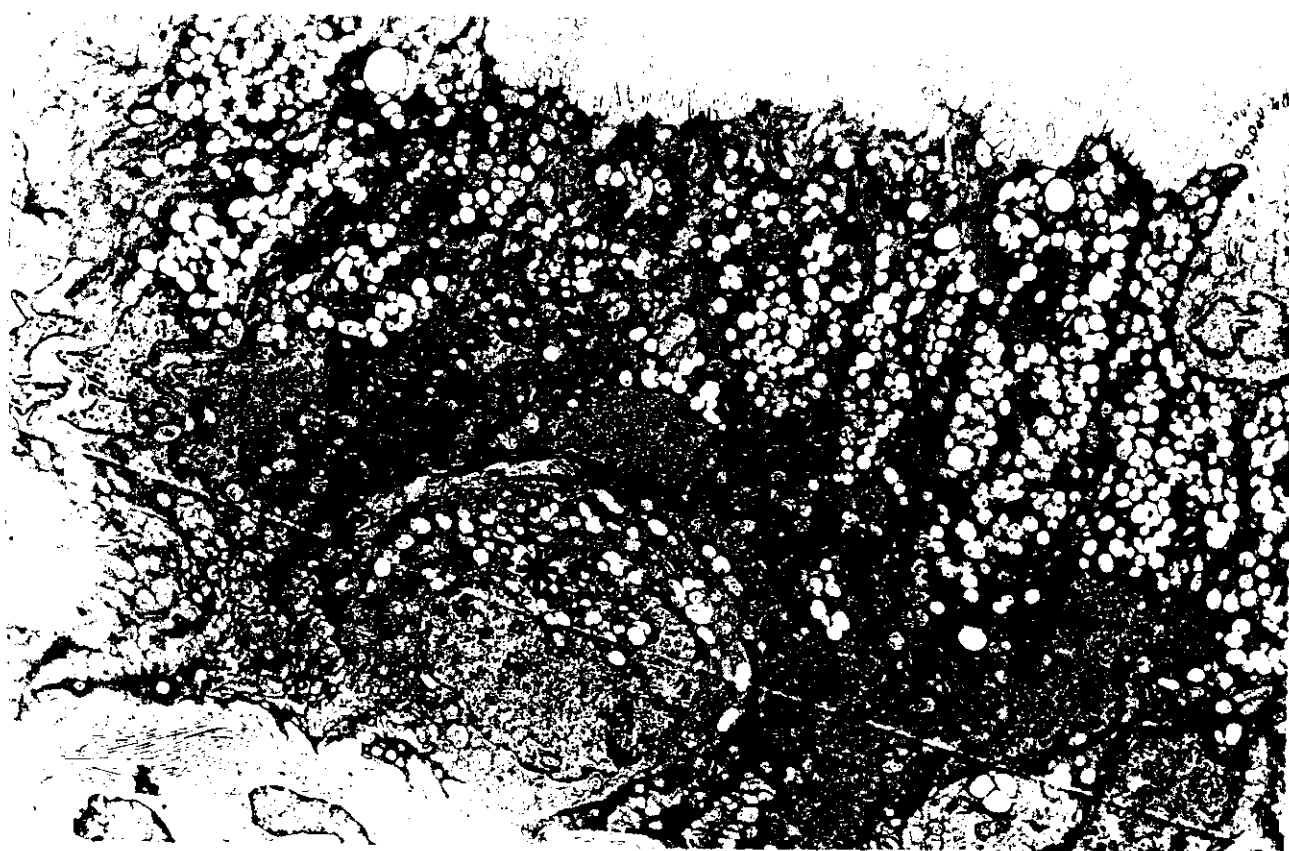
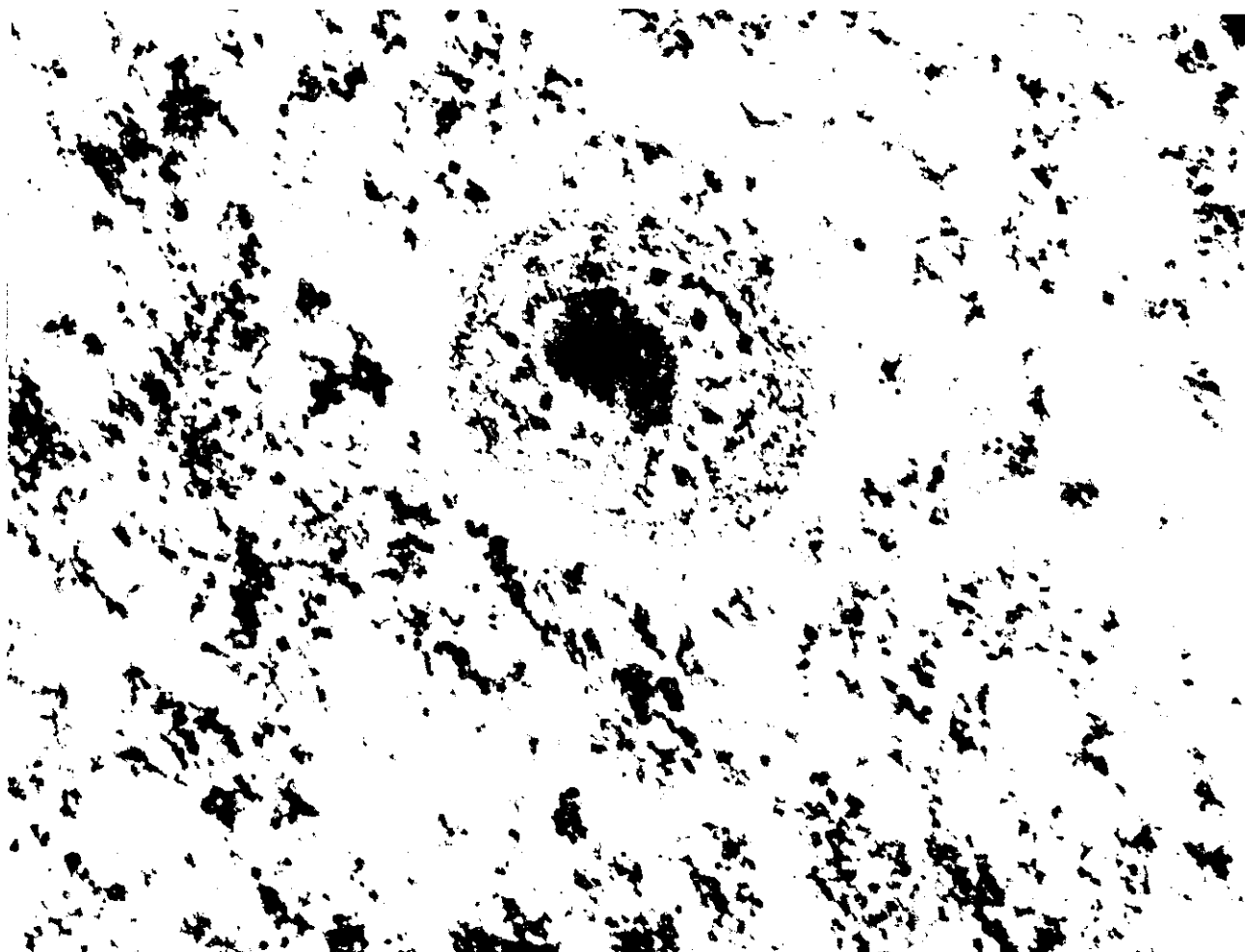


Figura 86. Epidermización ortoplásica, con presencia de lengüeta de epitelio escamoso (asterisco) originario recubriendo el epitelio columnar superficial. x150.

Figura 87. Microscopio electrónico de barrido. Boquilla glandular endocervical circunscrita por epitelio pavimentoso (asterisco) en el proceso de epidermización ortoplásica. x200.

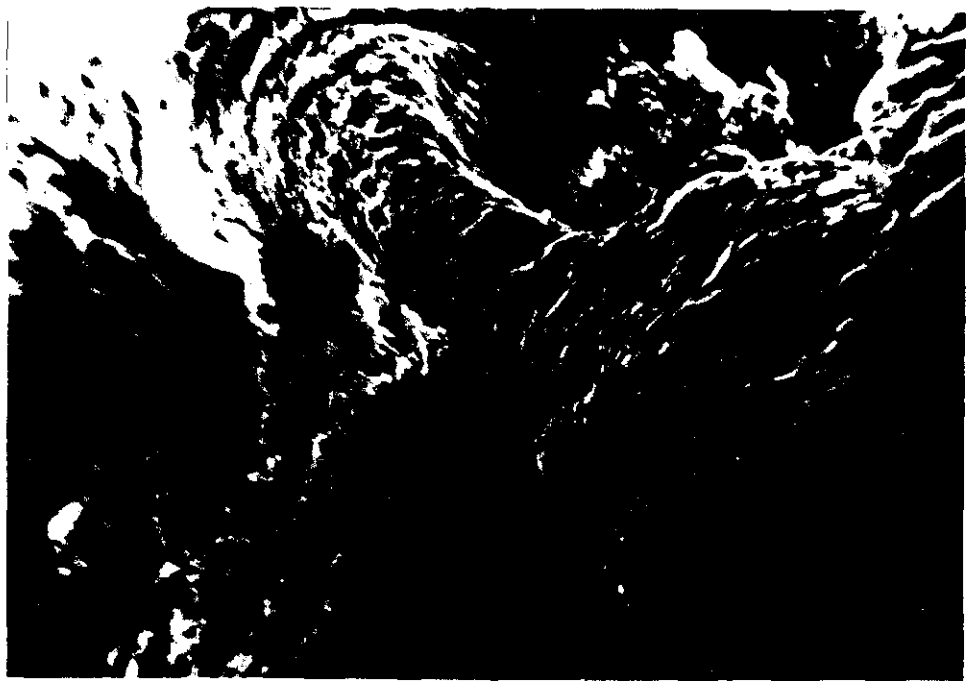


Figura 88. Epitelio endocervical atípico (flecha), en una zona próxima a la reepitelización en el proceso de epidermización ortoplásica. H-E, x500.

Figura 89. Epitelio escamoso de reparación por epidermización ortoplásica o directa, con presencia de leucocitos en su seno (L). V, pequeño vaso anómalo en corion superficial. x6300.

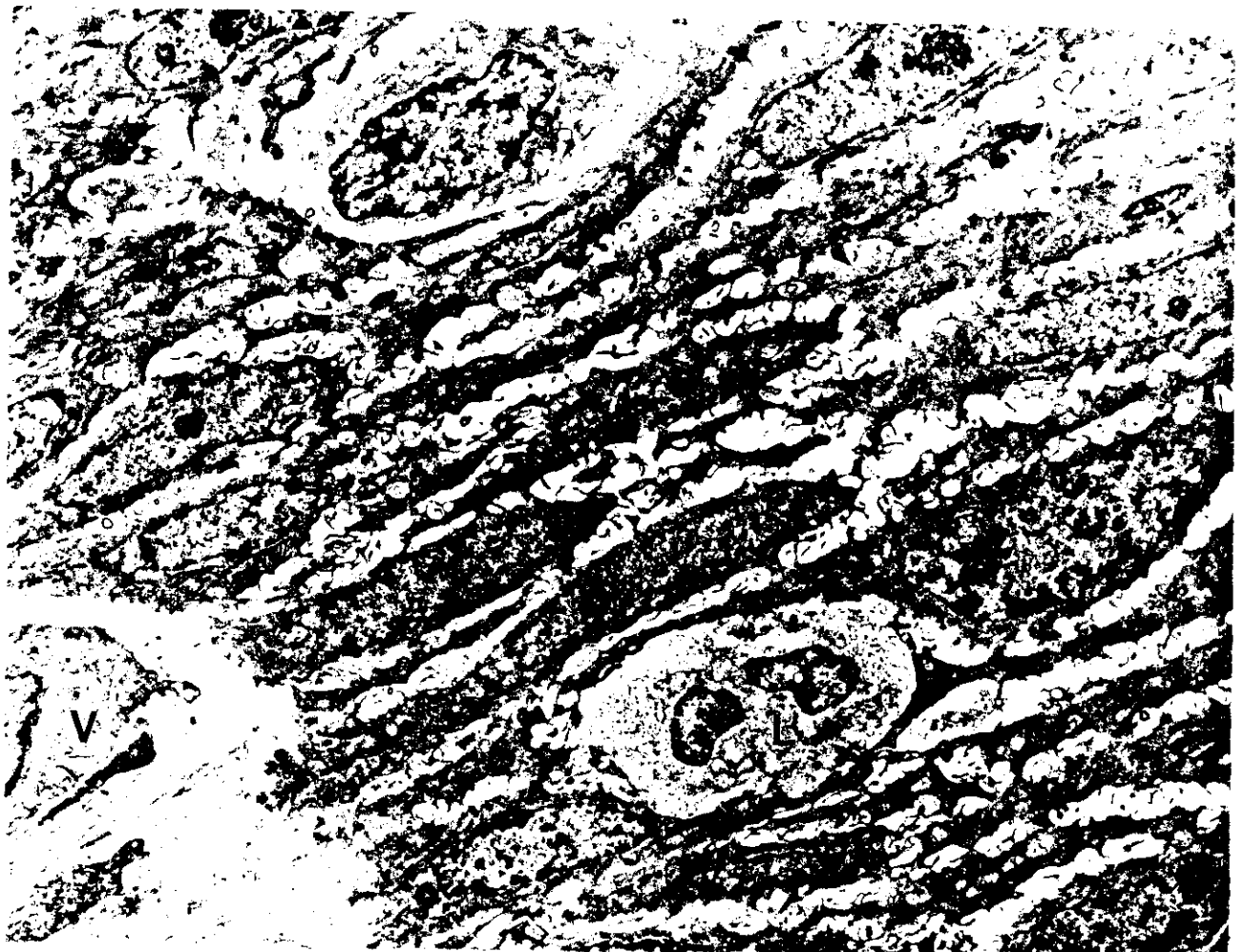
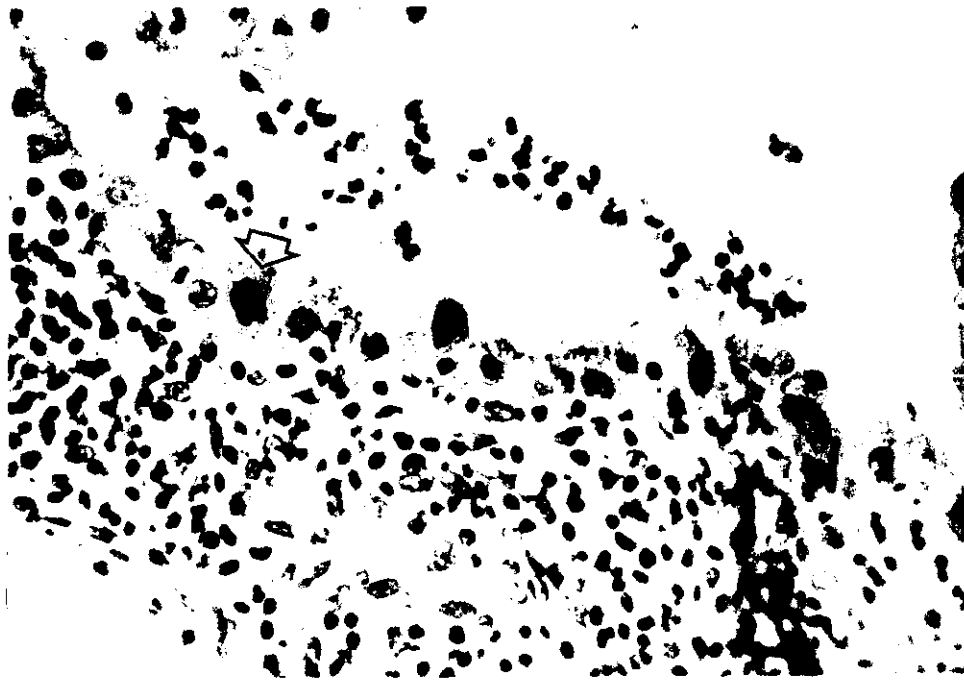


Figura 90. Capa de células basales del epitelio pavimentoso con lámina limitante bien definida (flecha). M, célula monocitoide intraepitelial. x12600.

Figura 91. Corte perpendicular al eje mayor de las células endocervicales que produce la falsa impresión de que existen células con muy escaso citoplasma, que podrían confundirse con células de reserva. x5250.

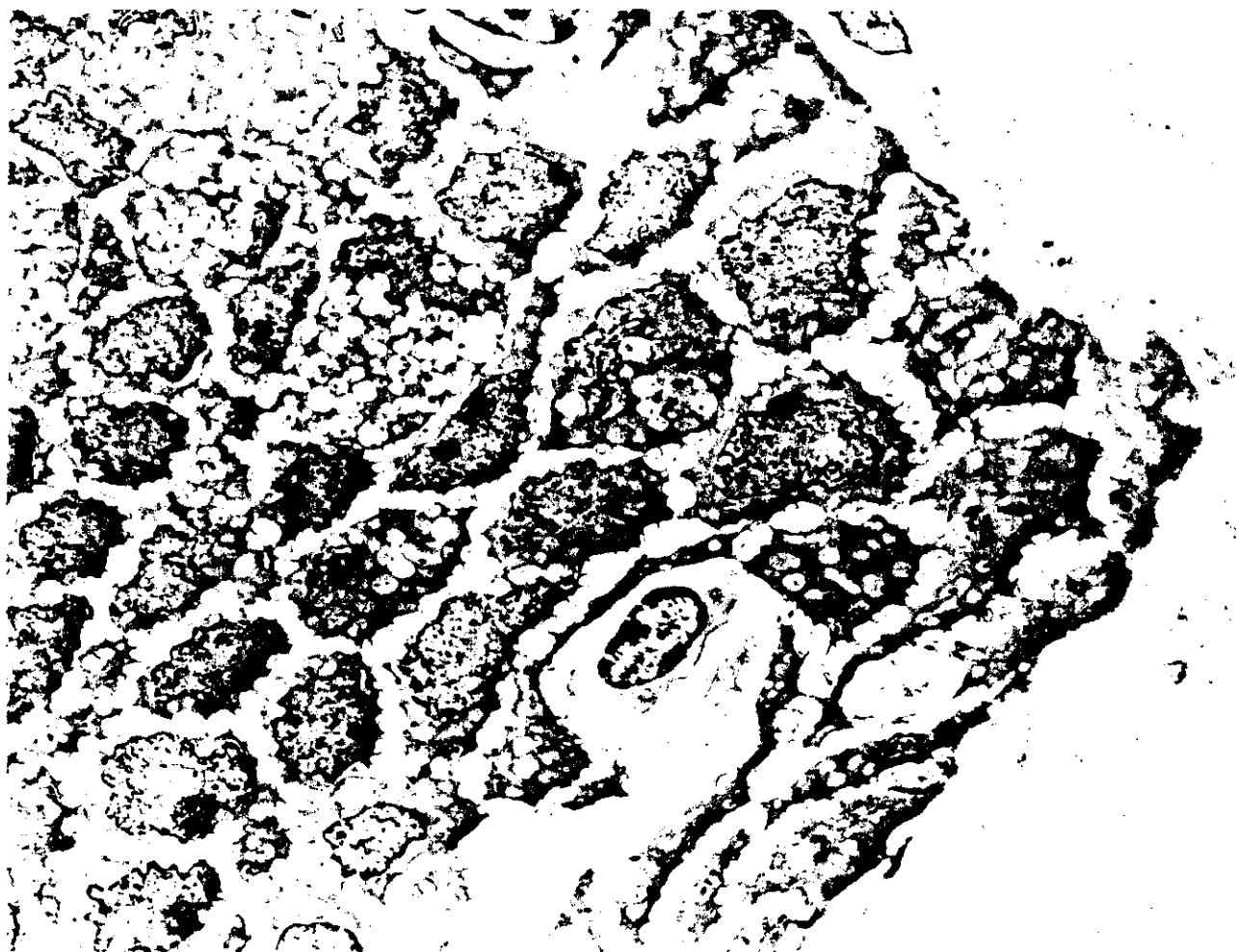


Figura 92. Epitelio columnar próximo a una zona de reparación con presencia de células ciliadas interpuestas (asterisco). x6300.

Figura 93. Epitelio columnar próximo a zona de reparación con presencia de células ciliadas (C) con alteraciones en la ciliogénesis (flecha). x8400.

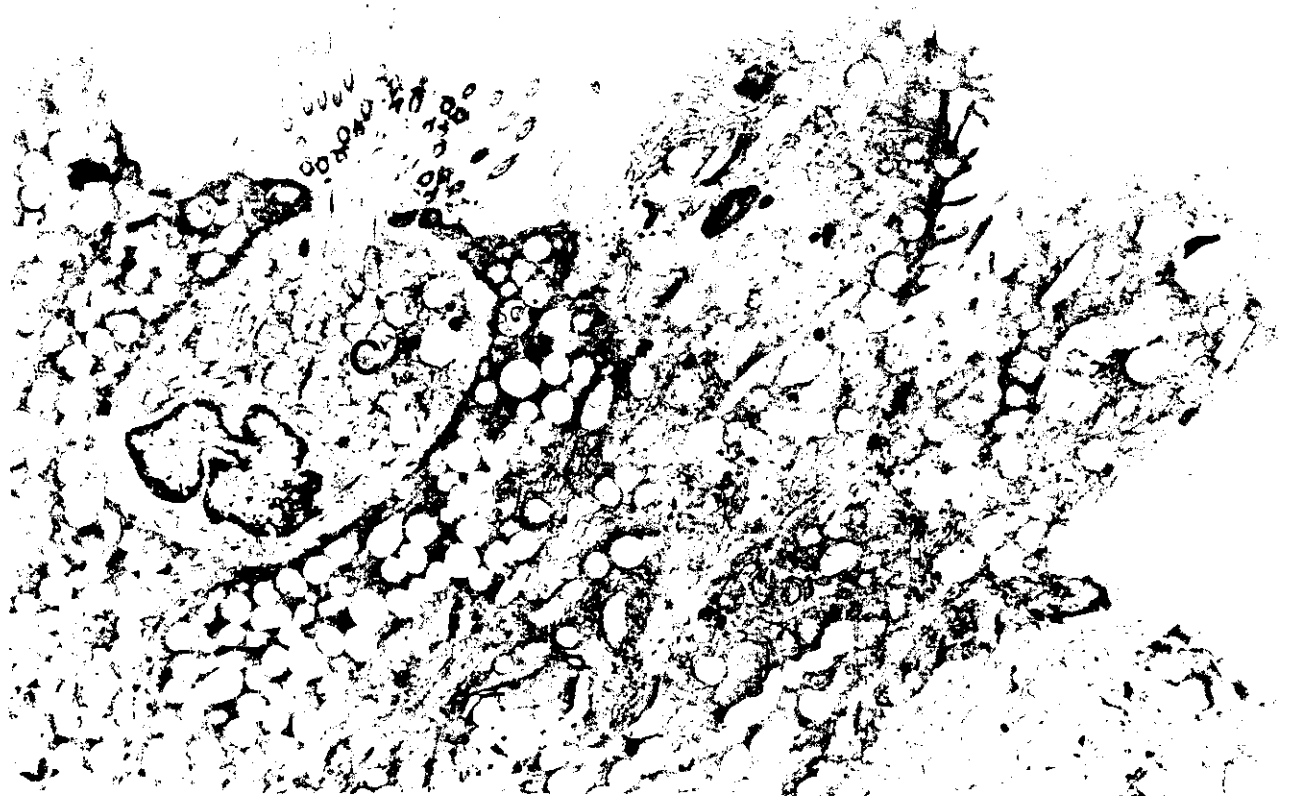
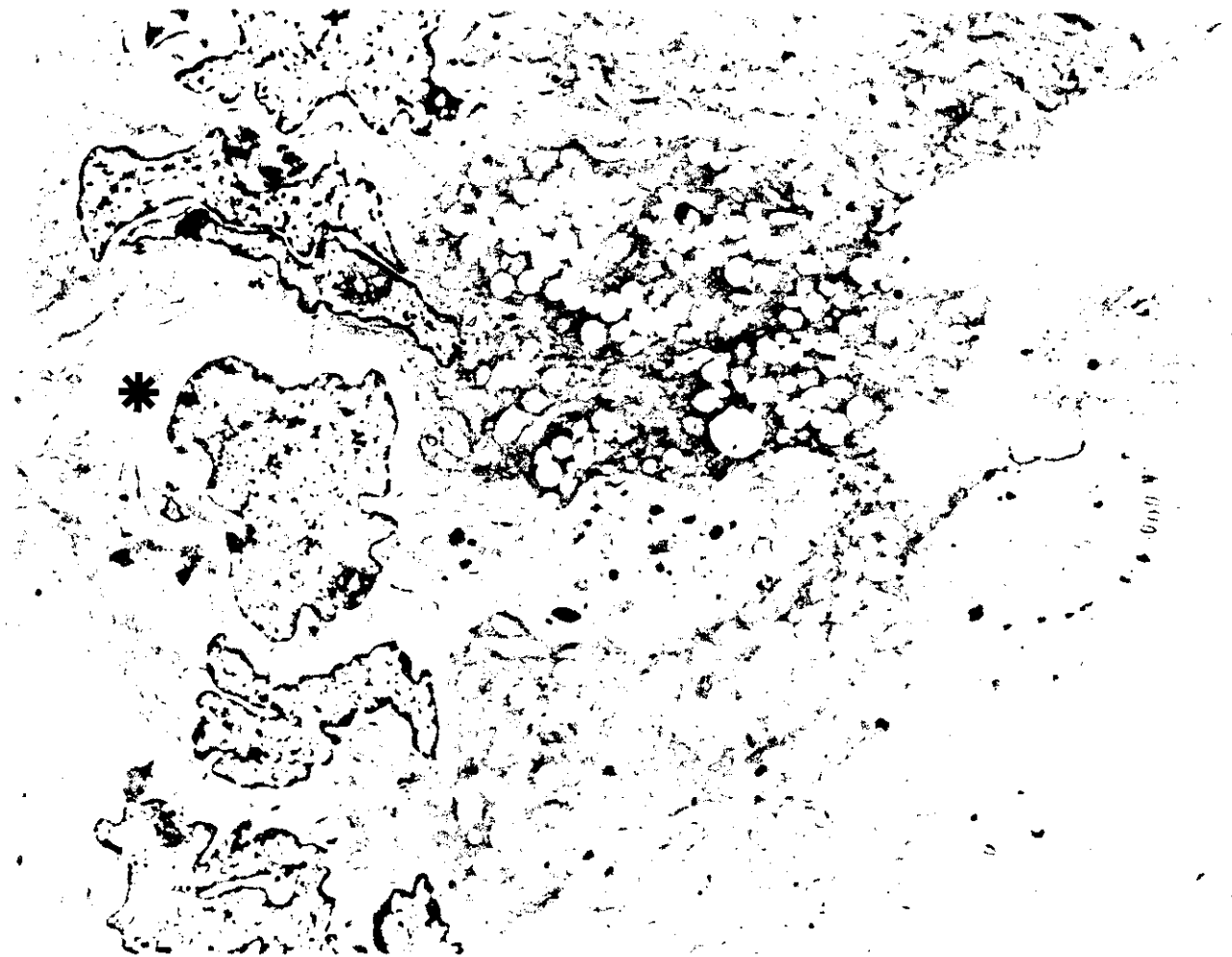


Figura 94. Detalle de anomalía estructural ciliar en una célula columnar próxima a una zona de reparación. x24500.

Figura 95. Epitelio endocervical reparativo con presencia de grandes cavidades citoplasmáticas (asterisco). x16800.

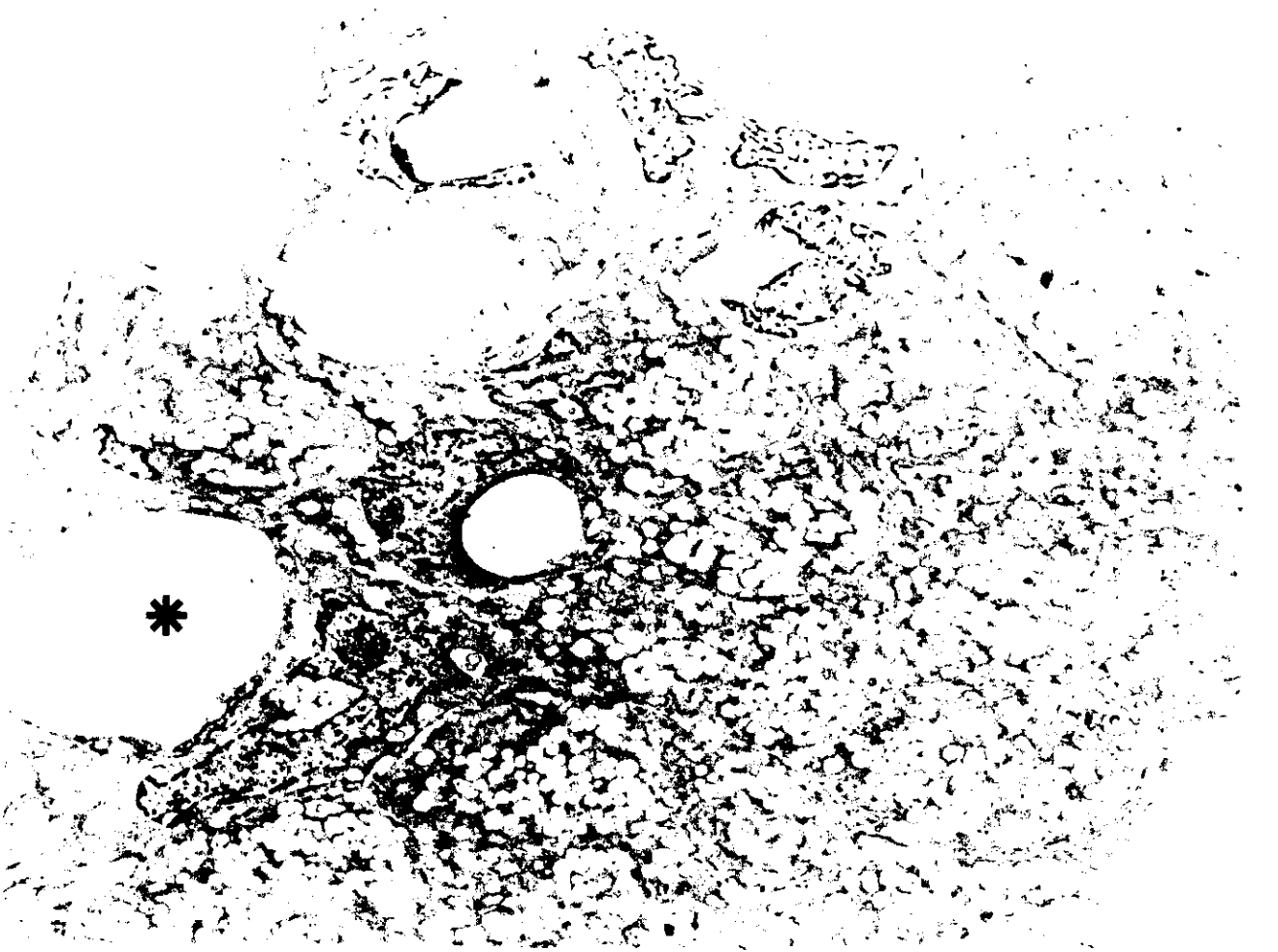
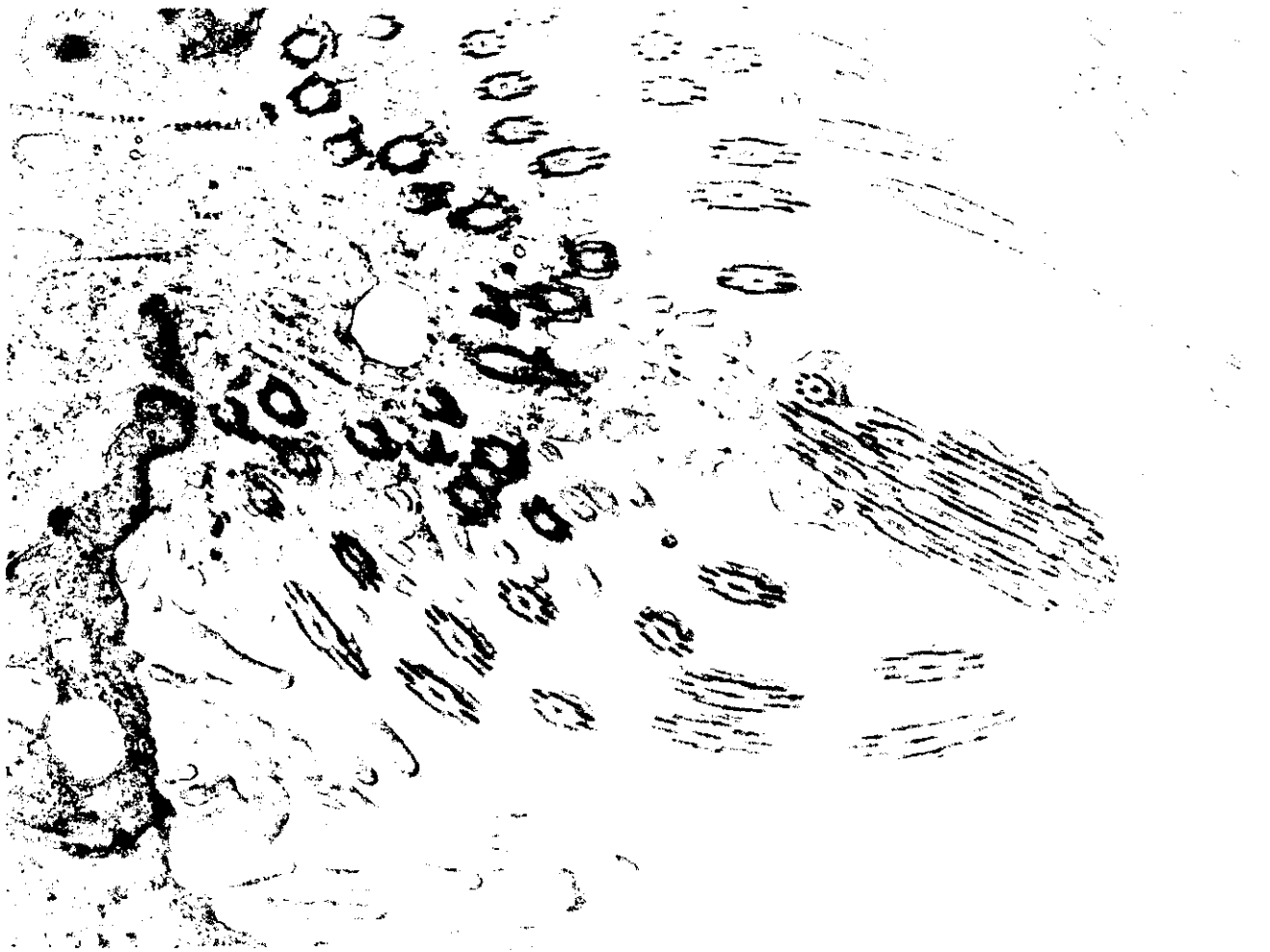


Figura 96. Gran acúmulo de mucina en célula columnar. x1680.

Figura 97. Lumina (L) con microvillis y acúmulo de mucina intracitoplasmática en célula columnar. Flecha, membrana basal. x16800.

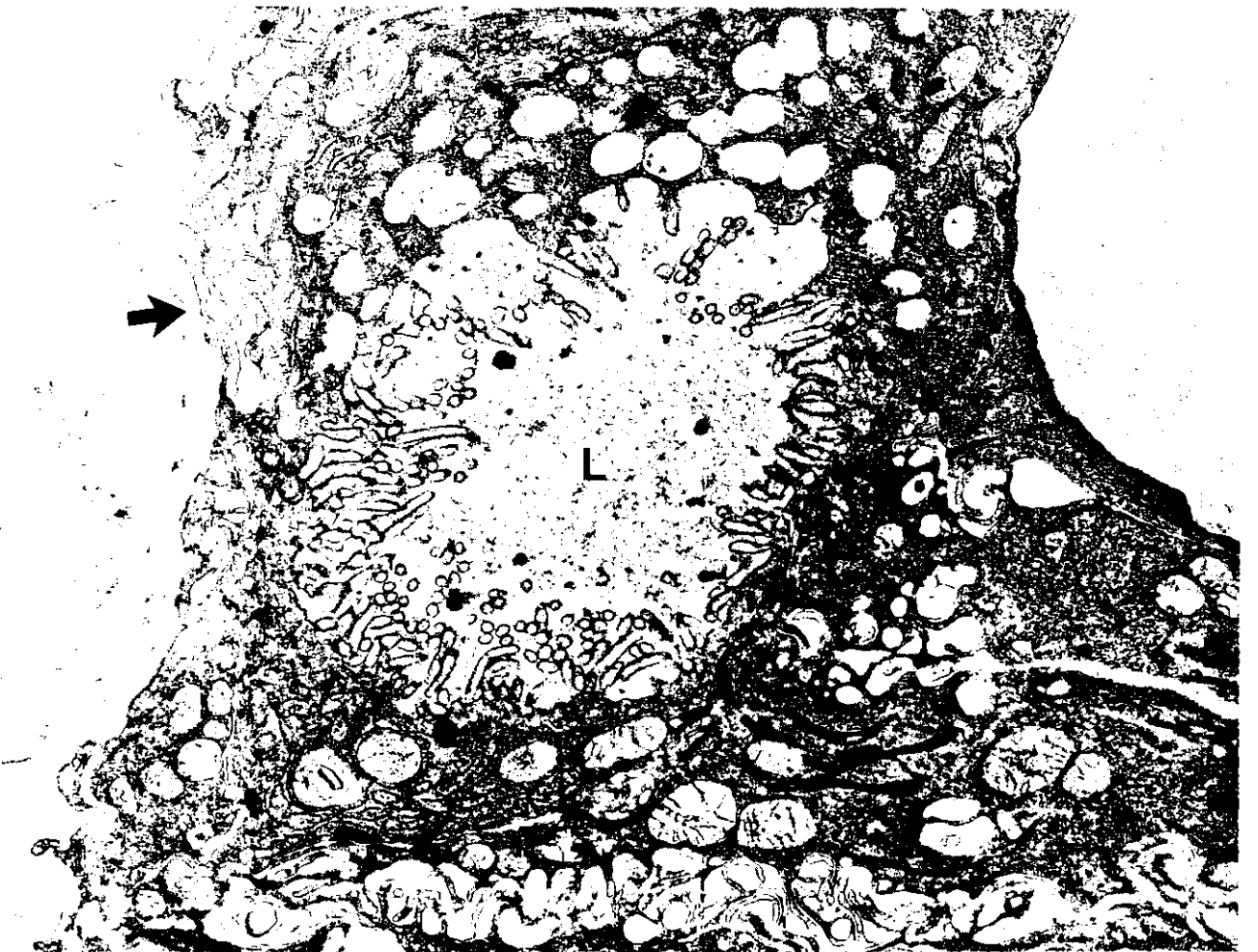
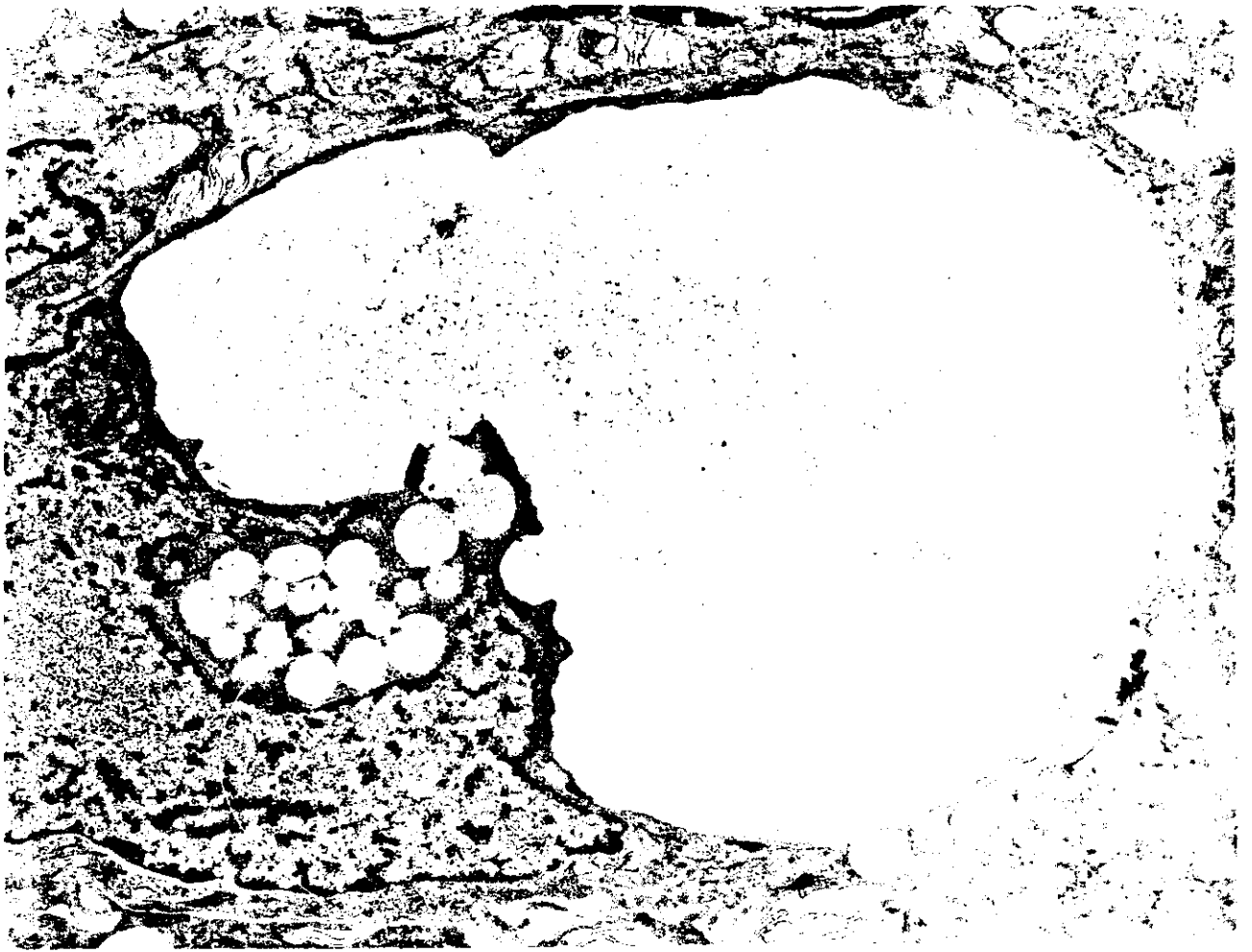


Figura 98. Gránulos de mucina y cuerpos de inclusión microfilamentosos en célula mucosecretora en zona de reparación. x31500.

Figura 99. Cuerpo de inclusión microfilamentoso parcialmente circunscrito por membrana celular (flecha). x94500.

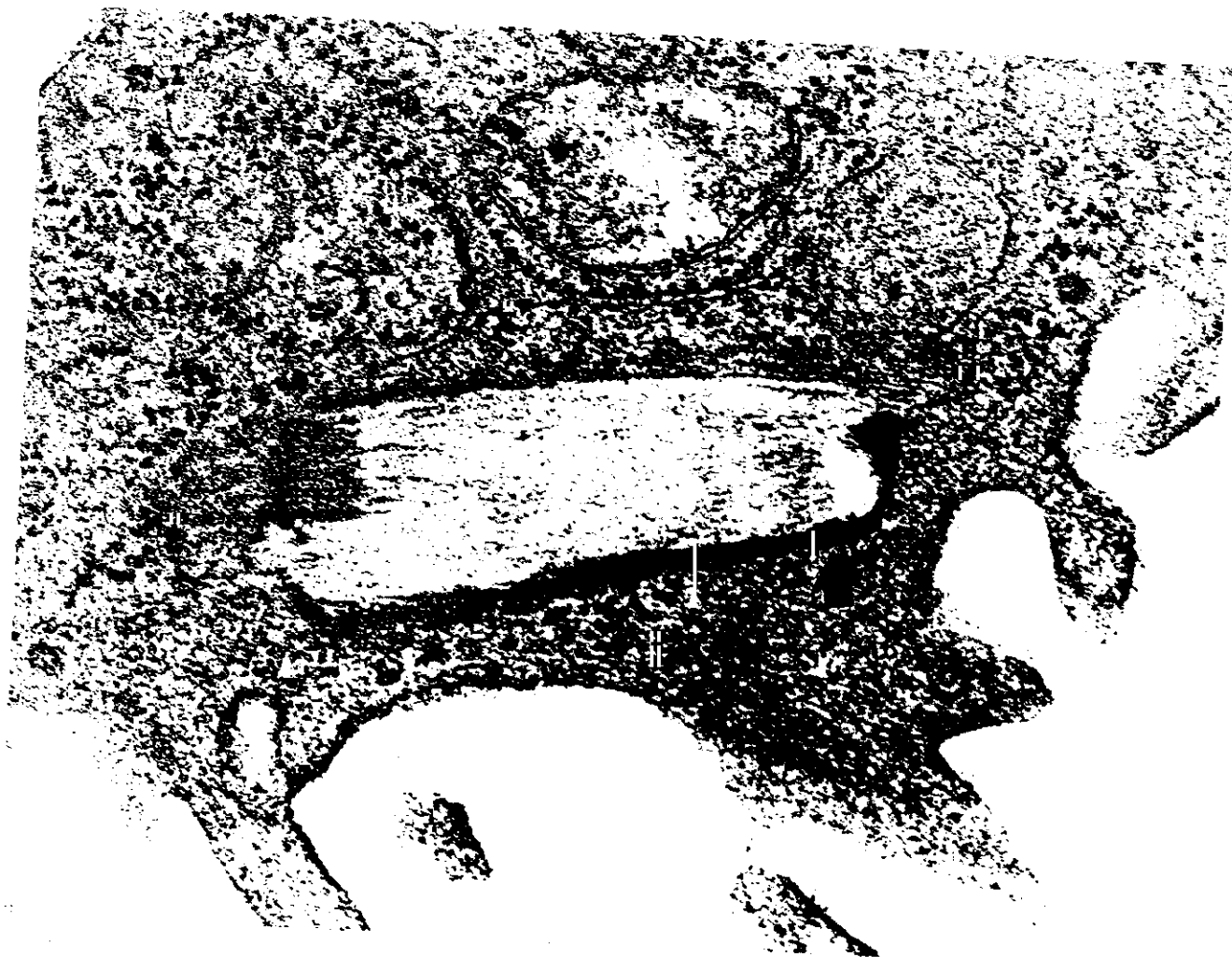
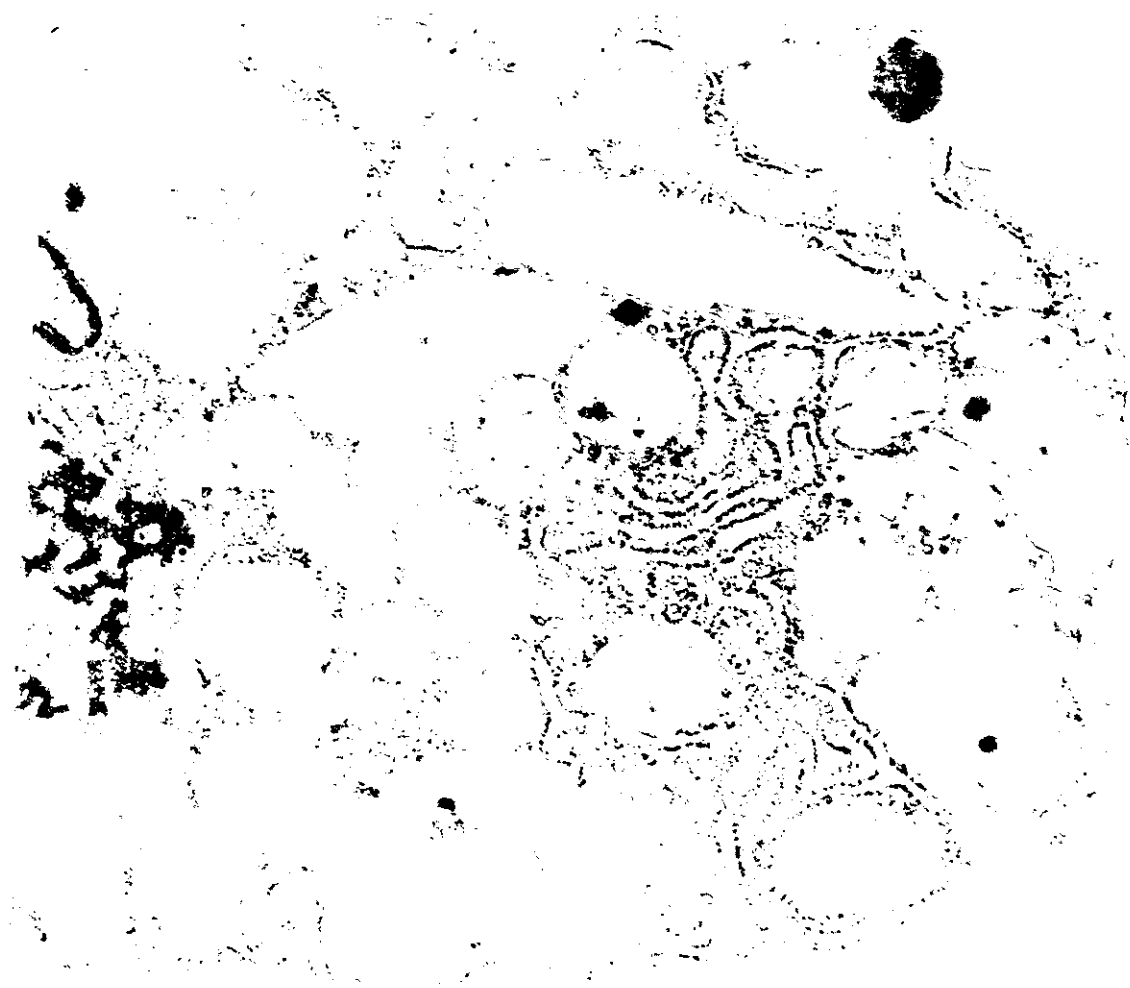


Figura 100. Detalle de cuerpo de inclusión microfilamentoso en relación con inclusión lipídica (L). x94500.

Figura 101. Cuerpos de inclusión filamentosos en el seno de una célula ciliada y de una mucosecretora adyacente (flechas). x24500.

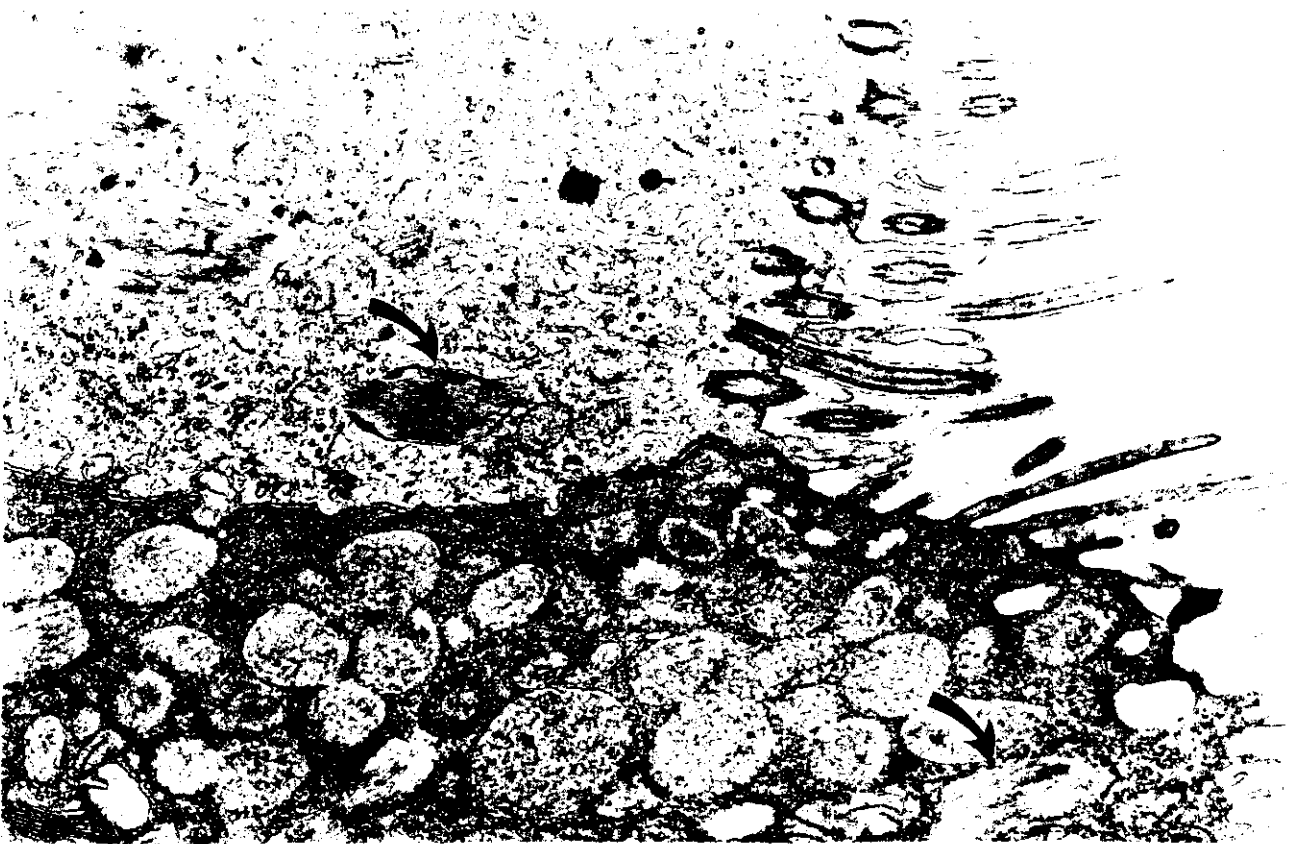
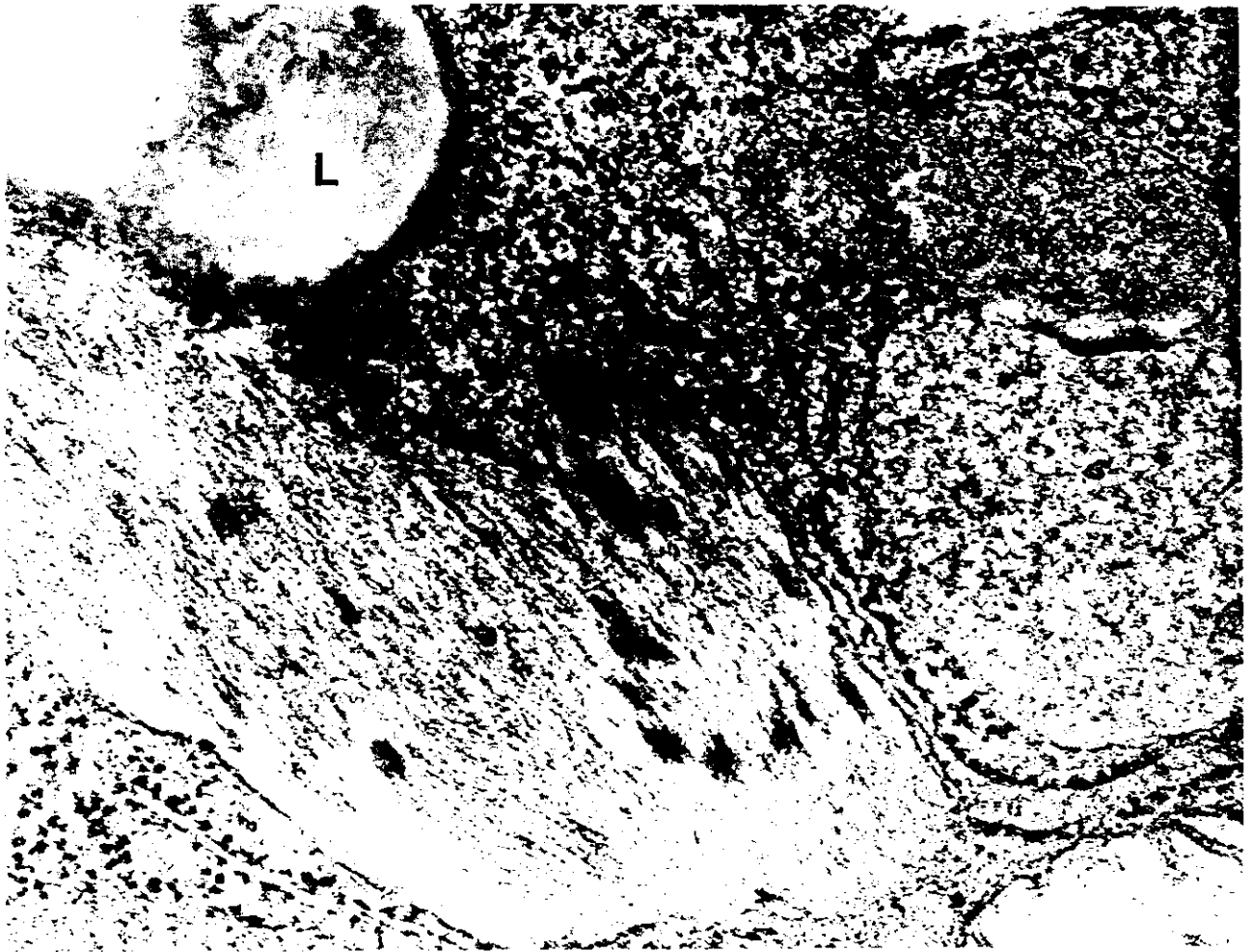


Figura 102. Inclusión intracitoplasmática cristalóide similar a colesterol en el seno de una célula ciliada. x84000.

Figura 103. Cuerpo de inclusión filamentososo en relación con inclusiones lipídicas en una célula estromal. x21000.

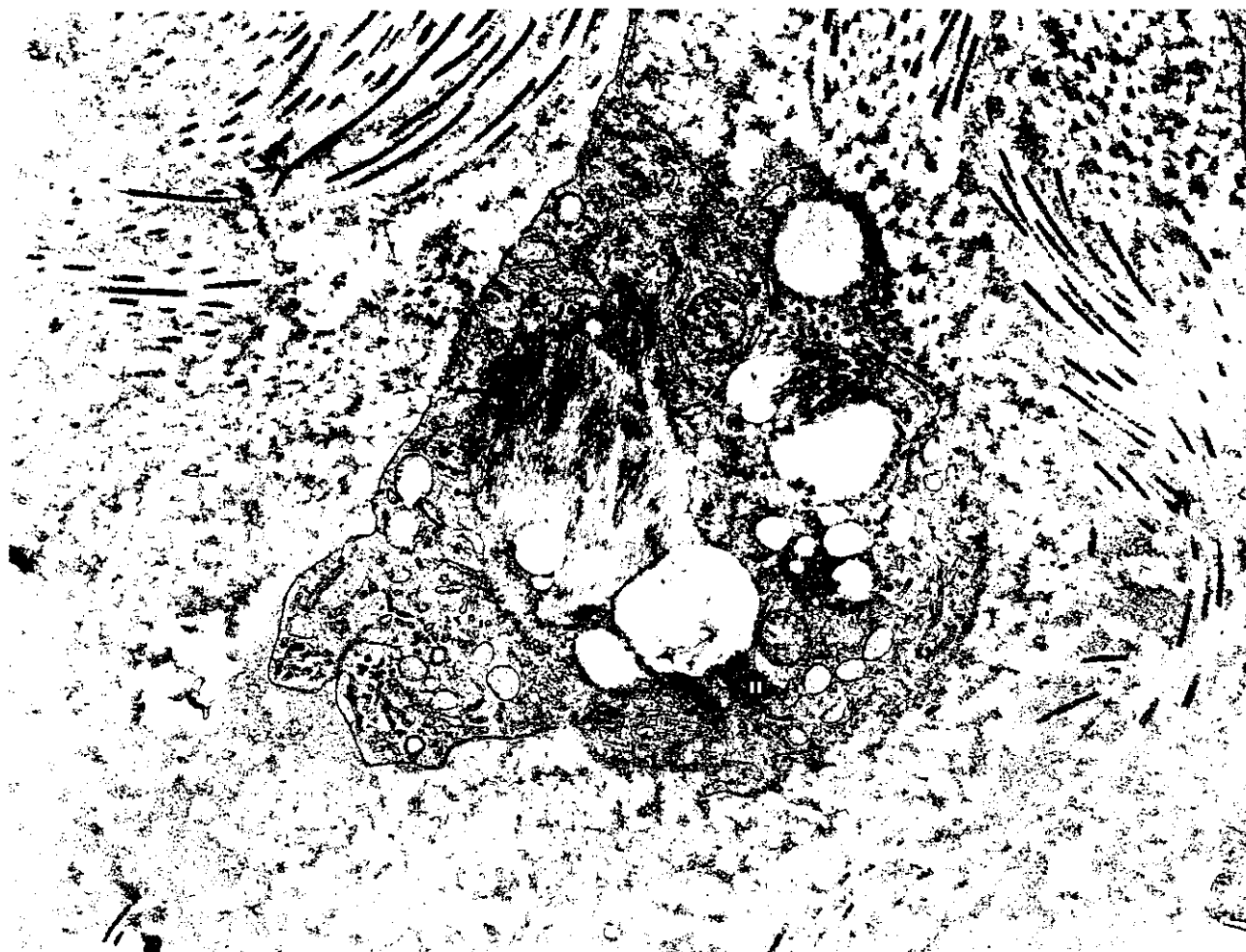


Figura 104. Cuerpo de inclusión microfilamentoso de grandes dimensiones en una célula estromal próxima a una zona de reparación. x31500.

Figura 105. Célula ciliada mesenquimal en el corion de una zona de reparación. x24500.

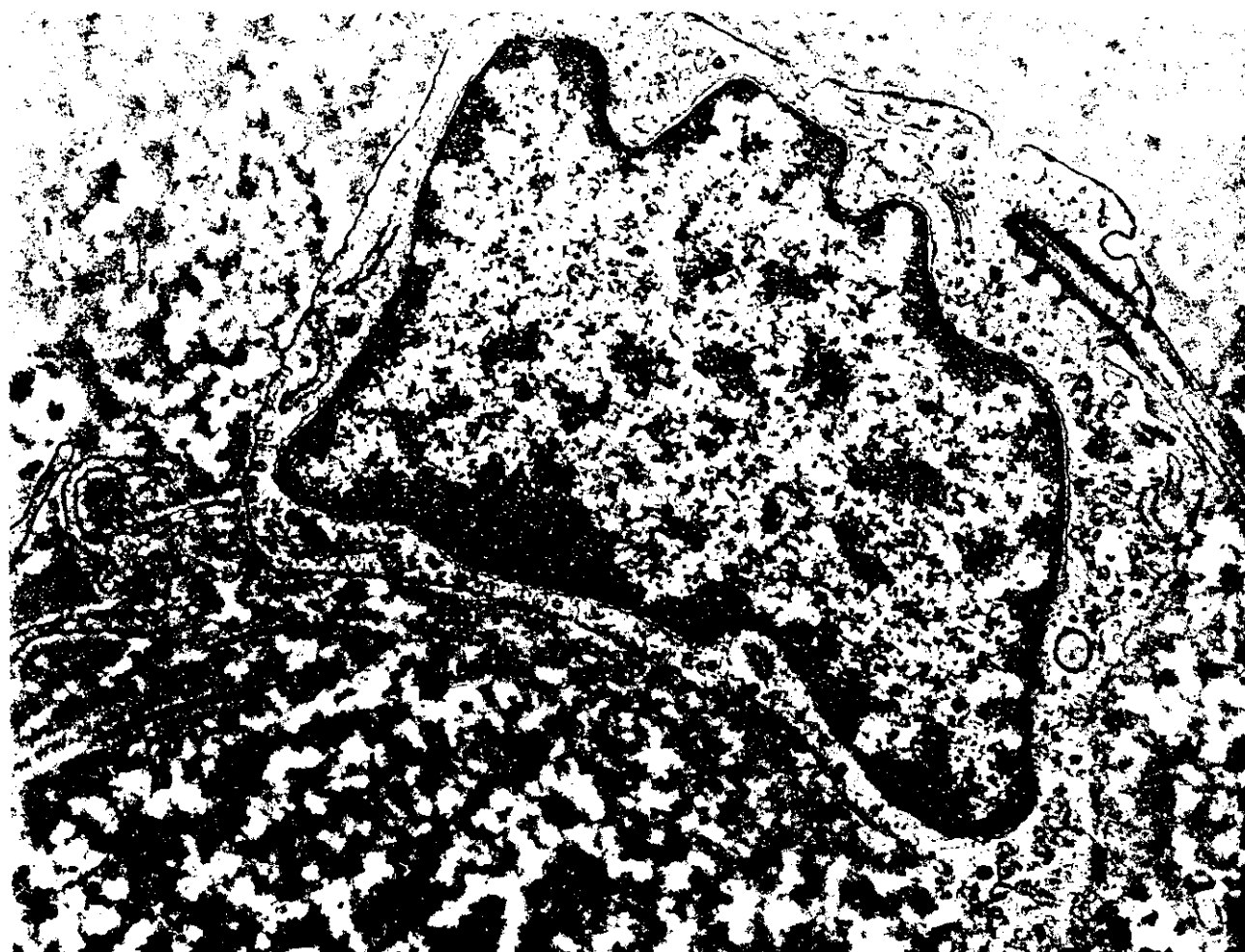


Figura 106. Interfase escamo-columnar en zona de reparación con presencia de una célula de núcleo cerebriforme, escasamente diferenciada (estrella). Asterisco, célula mucosecretora. x8400.

Figura 107. Detalle de célula epitelial con núcleo cerebriforme en una zona de la interfase escamo-columnar. Flecha, desmosoma. x21000.

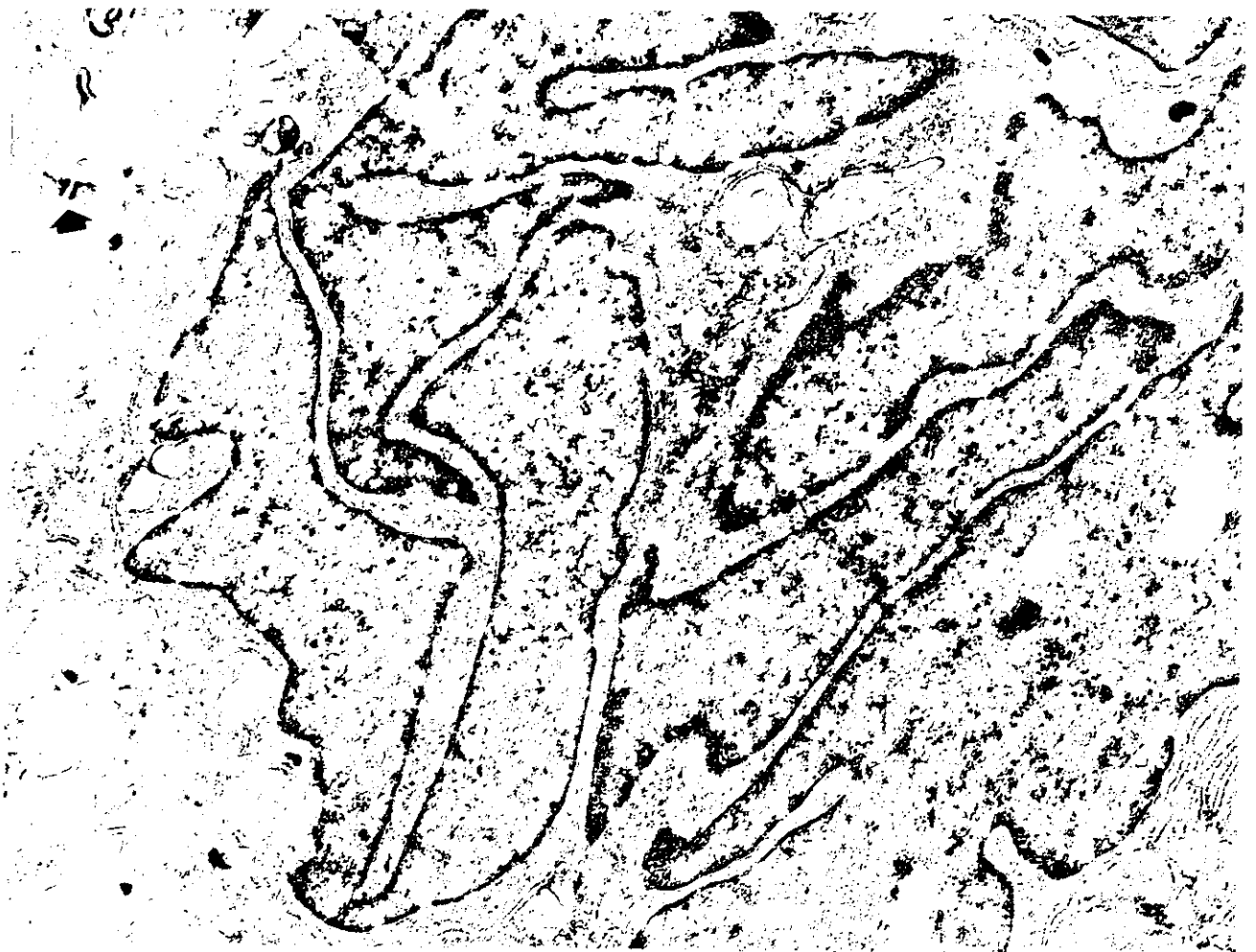
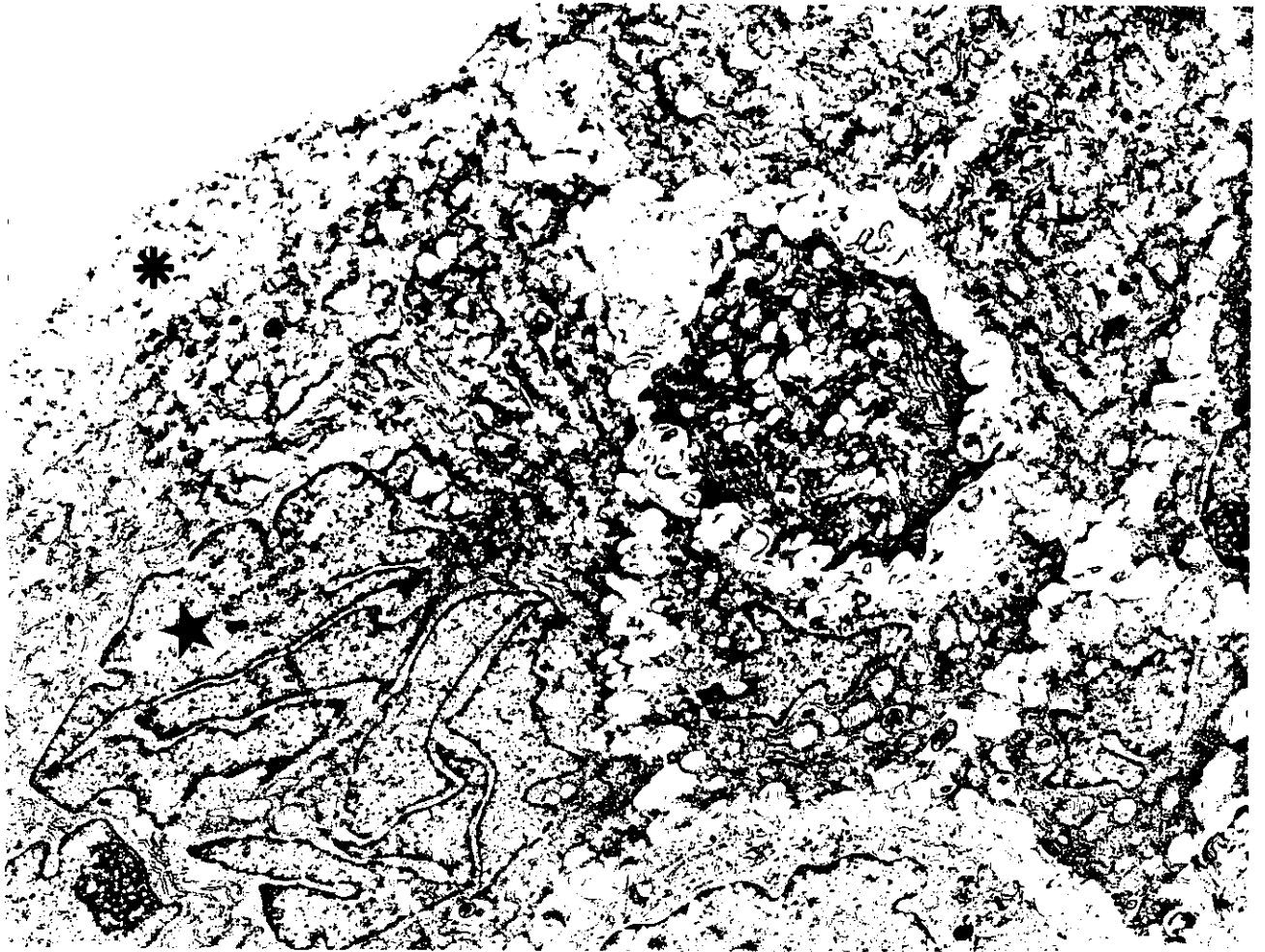


Figura 108. Pequeño vaso neoformado próximo a zona de reparación, con su luz ocupada por leucocitos y hematíes. x7350.

Figura 109. Célula estromal de aspecto mesenquimal parcialmente rodeada de material de membrana basal (flecha). x21000.

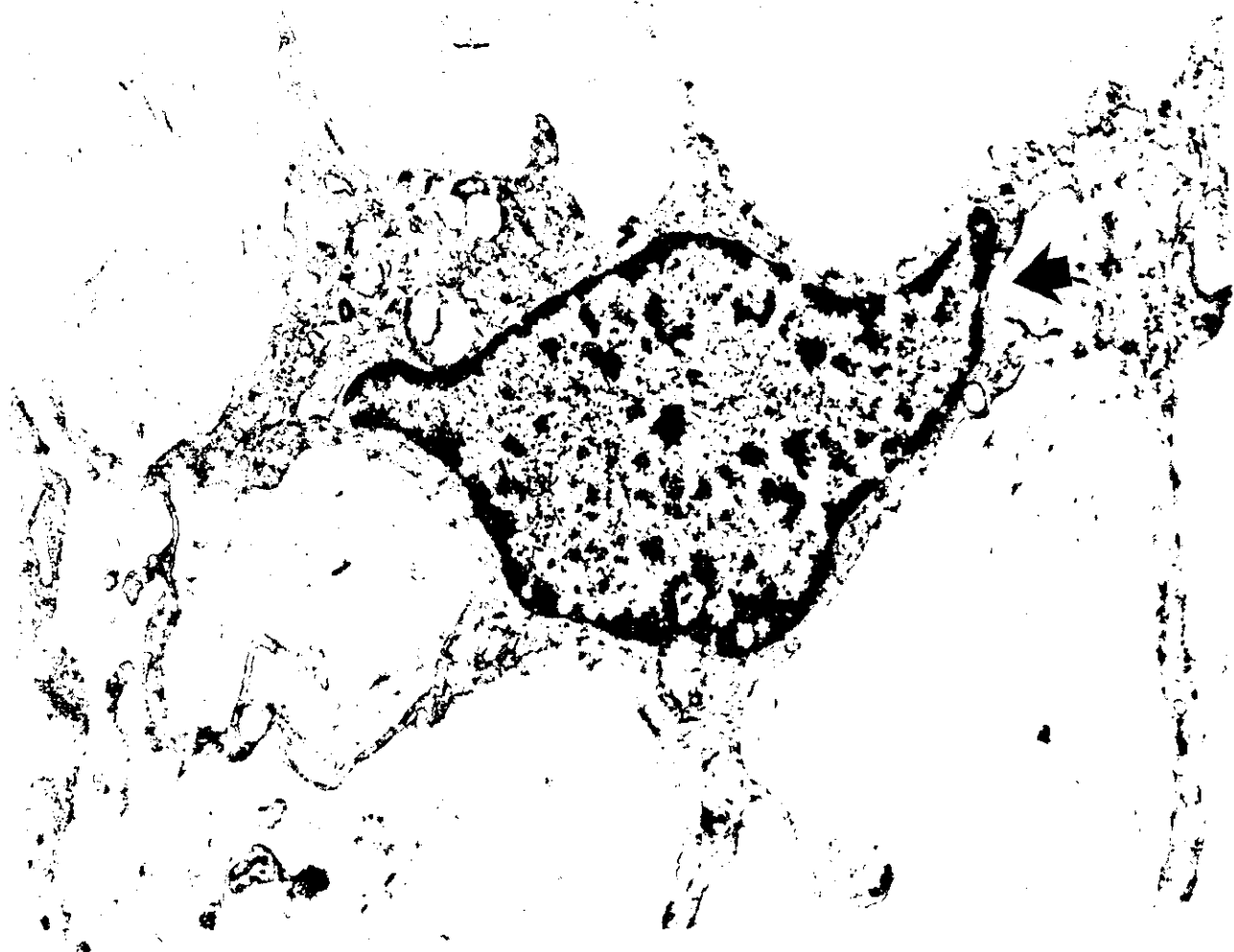


Figura 110. Célula mesenquimal con diferenciación mioide. Flecha, caveolas plasmalemmales. x31500.

Figura 111. Epitelio pavimentoso metaplásico inmaduro (asterisco) de la zona de transformación inmadura en la unión escamo-columnar "funcional". H-E, x125.

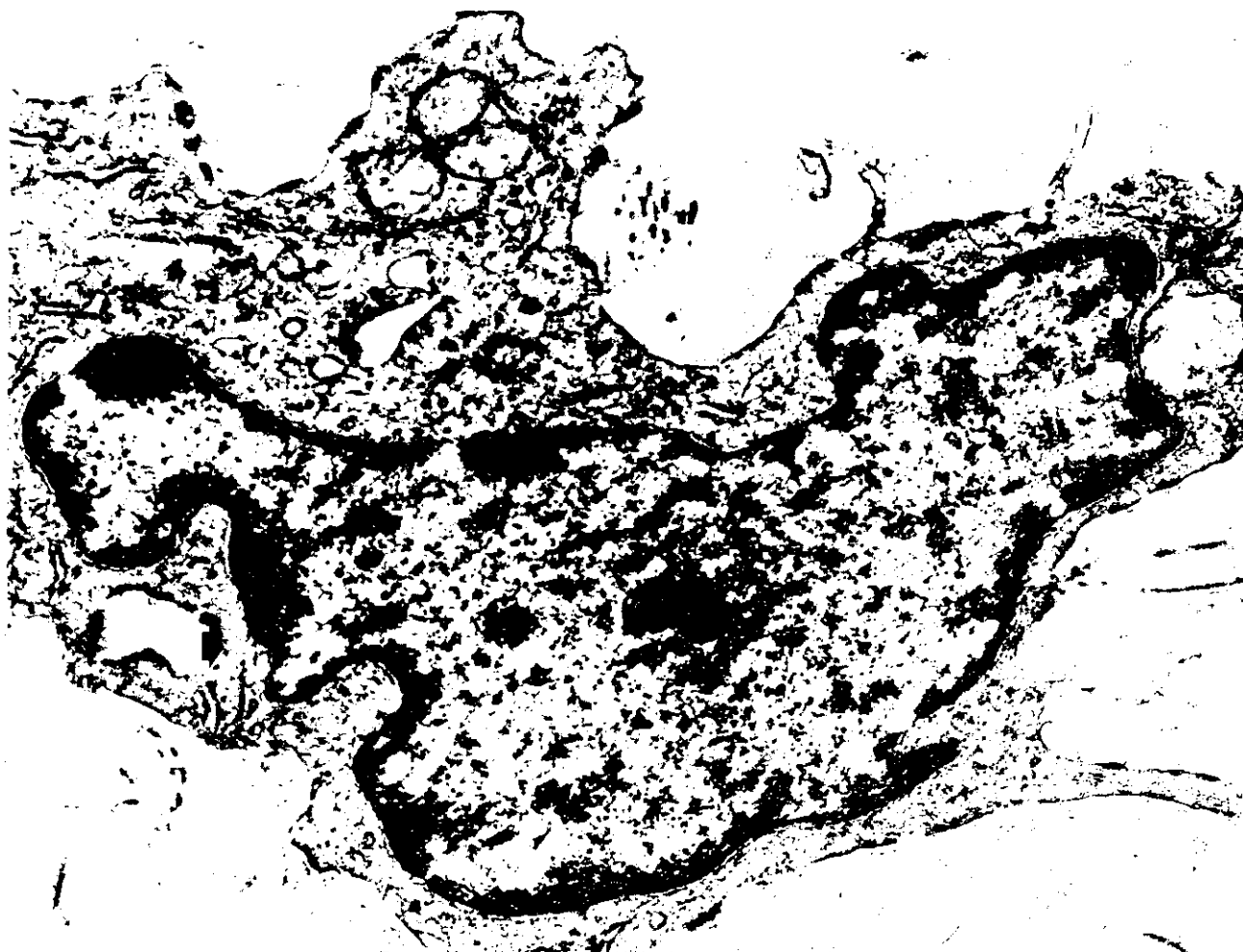


Figura 112. Scanning. Epitelio pavimentoso inmaduro (asterisco) en la zona de transformación de una ectopia. Límite escamo-columnar (entre flechas) definido. x300.

Figura 113. Unión escamocolumnar en un caso de ectopia con actividad reparativa. Asterisco, foco de hiperplasia de células de reserva. H-E, x150.

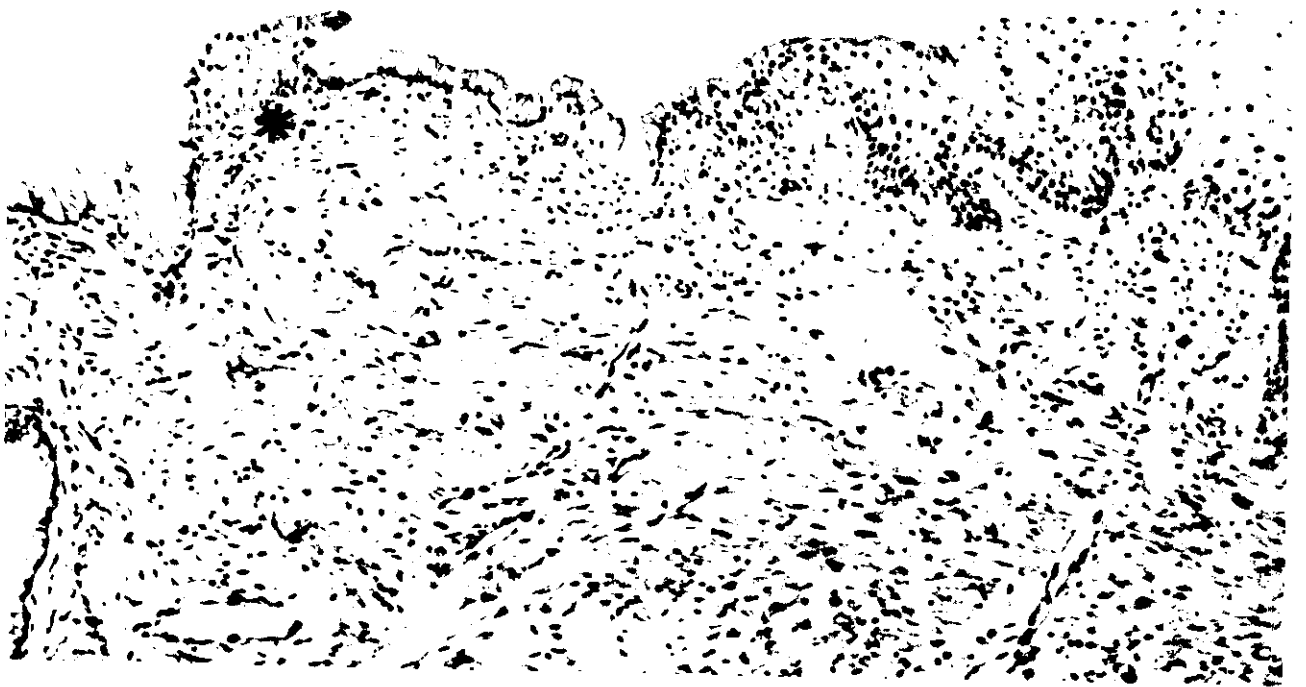


Figura 114. Detalle de un foco de hiperplasia de células de reserva endocervicales. H-E, x600.

Figura 115. Hiperplasia en monocapa (flecha) de células de reserva endocervicales. H-E, x600.

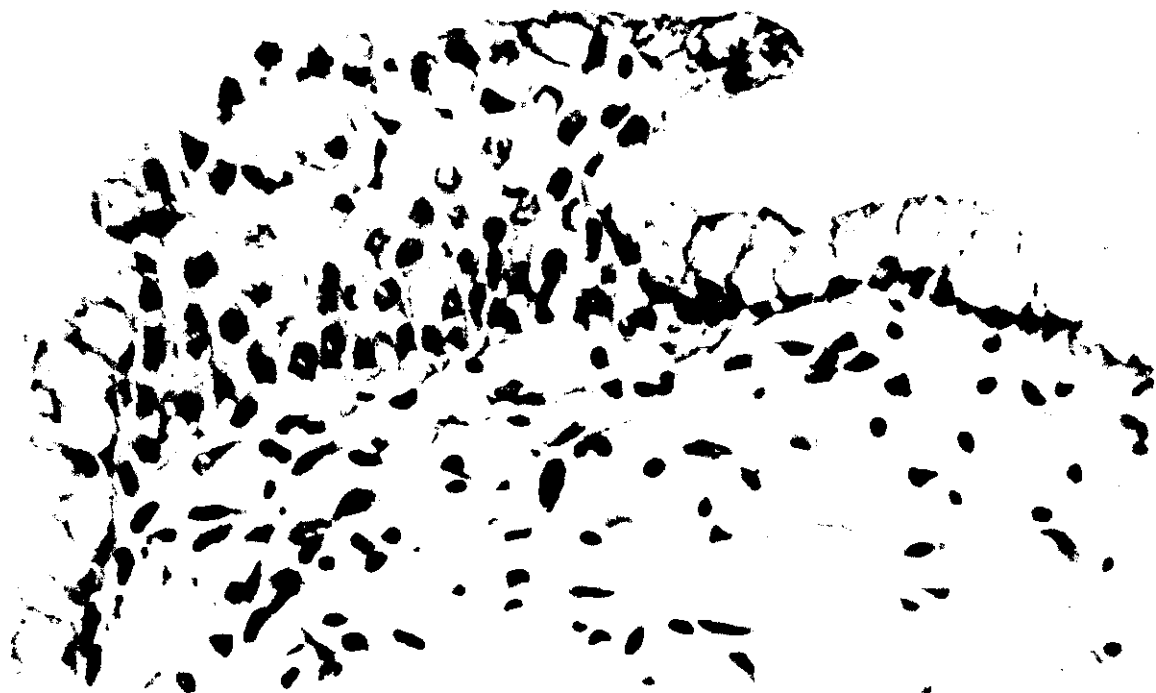


Figura 116. Hiperplasia de células de reserva dispuesta en varias capas de células. H-E, x600.

Figura 117. En un caso de ectopía con reparación por metaplasia escamosa objetivada por colposcopia, no se observa actividad en esta zona, existiendo focos de metaplasia más alejados de la misma. H-E, x600.

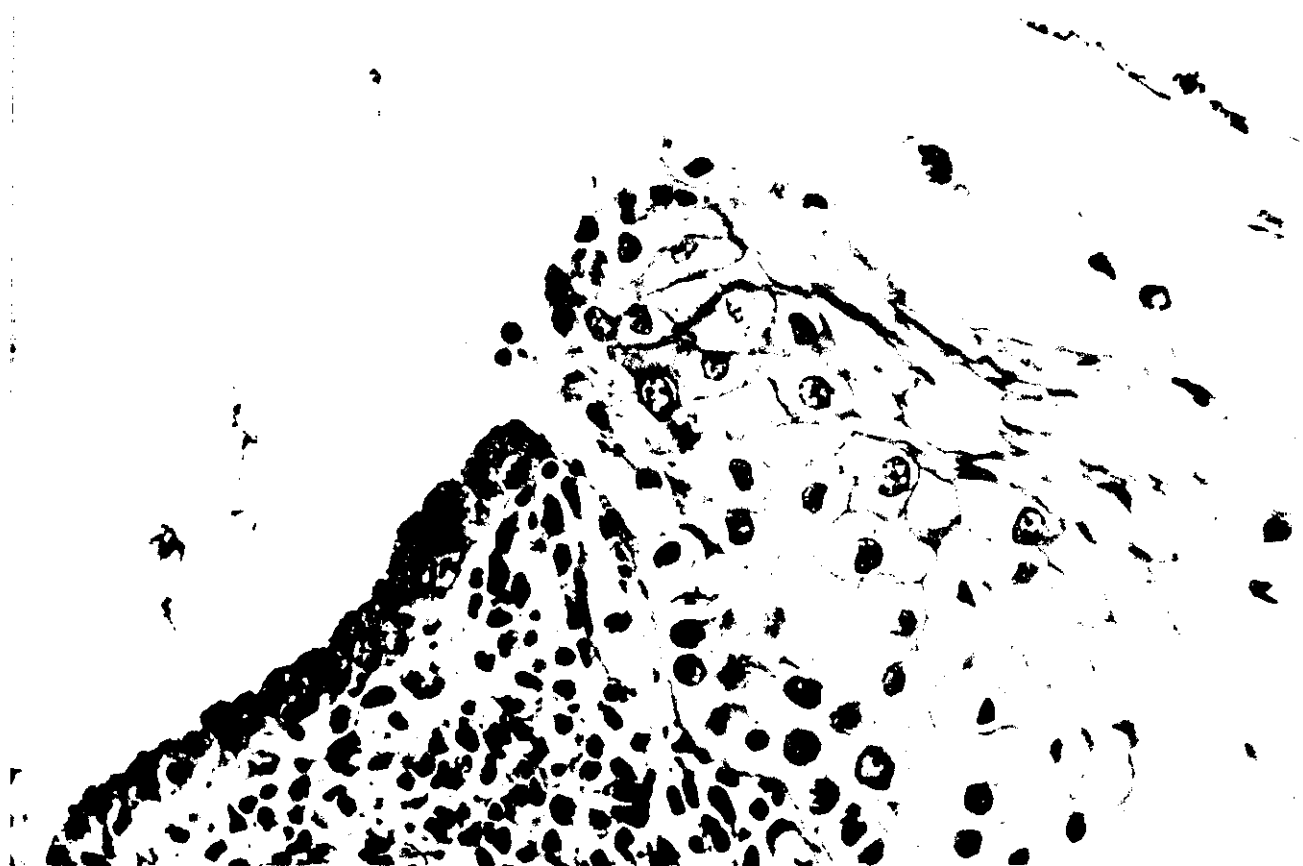
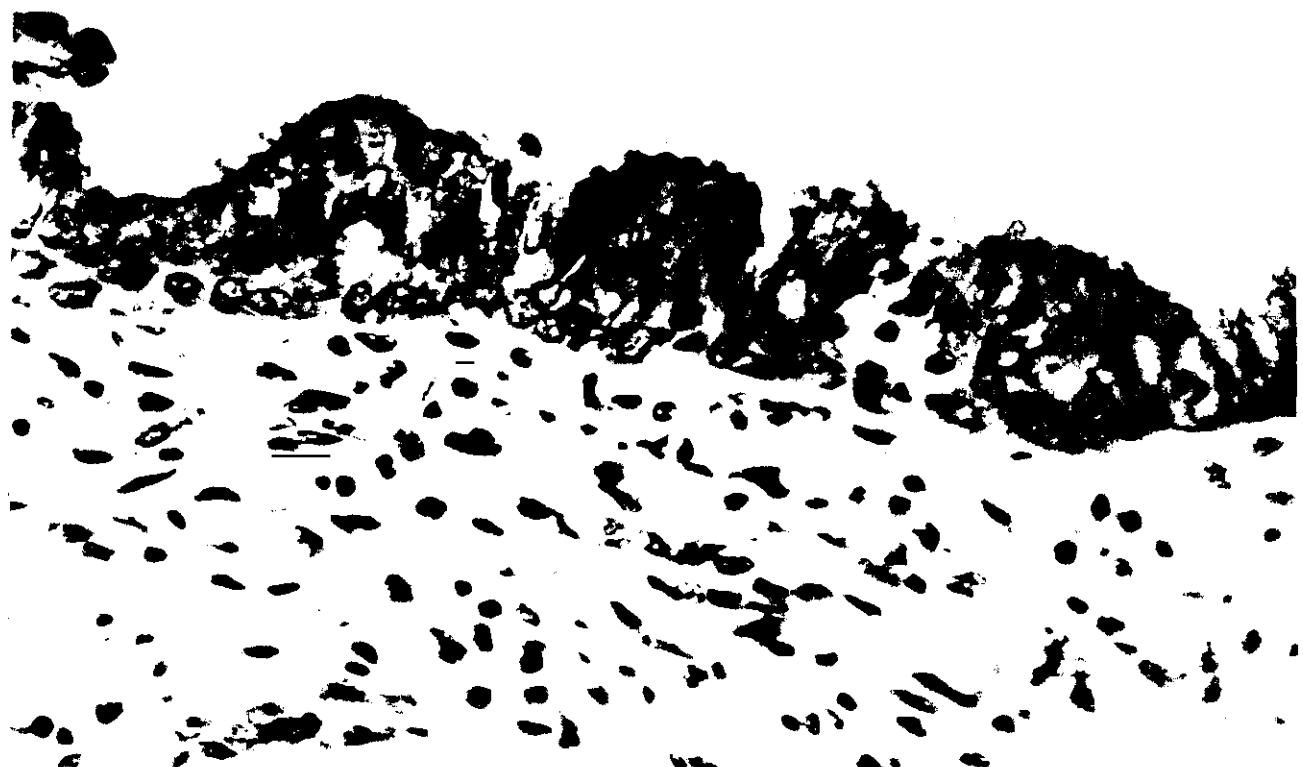


Figura 118. Detalle de la interfase escamocolumnar en un caso con actividad reparativa, con presencia de infiltrado inflamatorio en el corion. x150.

Figura 119. Células mucosecretoras (flecha) mezcladas con escamosas metaplásicas (cabeza de flecha) en una ectopia con reparación. H-E, x600.

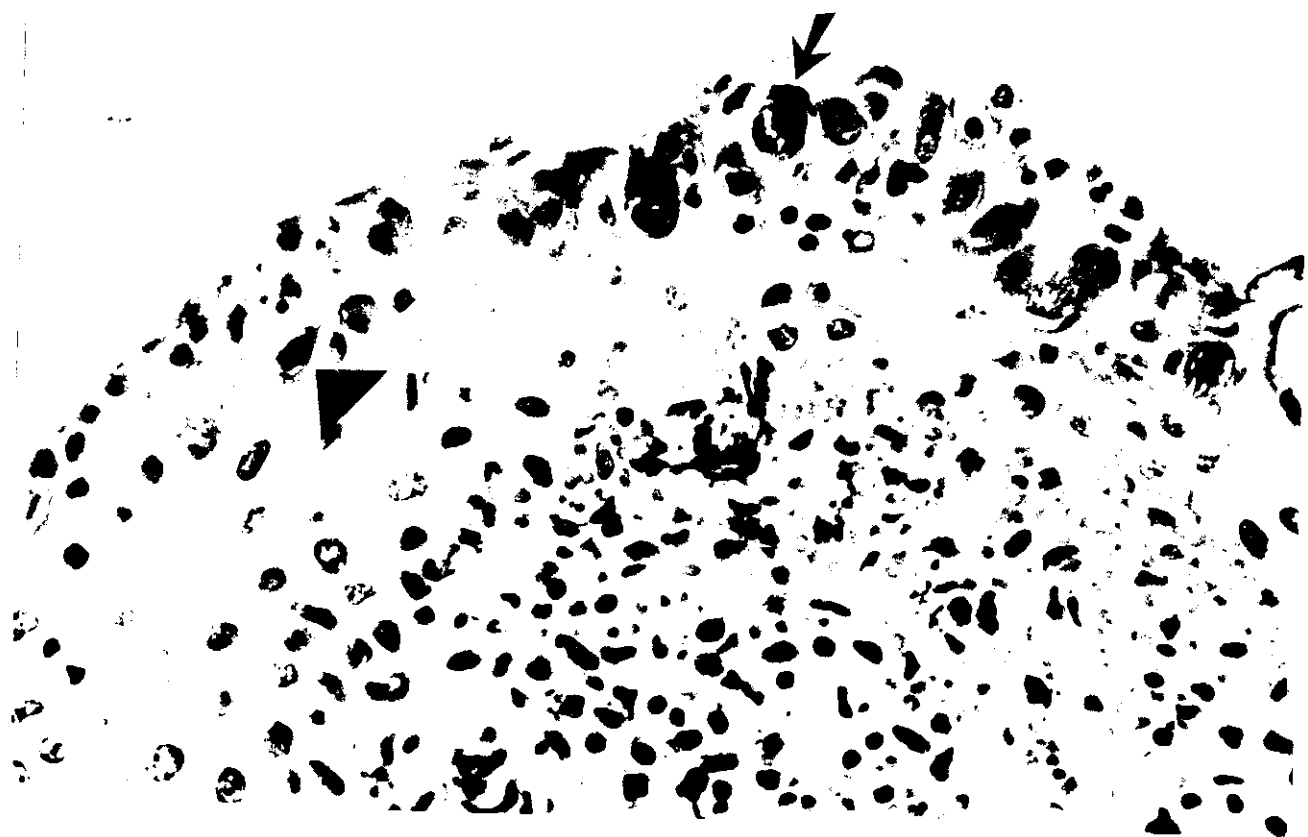


Figura 120. Epitelio metaplásico (asterisco) que ha sustituido al columnar endocervical en una glándula de la zona de reparación. H-E, x150.

Figura 121. Presencia de restos del epitelio columnar de una glándula (flecha) en una ectopia con reparación. H-E, x 150.



Figura 122. Detalle de epitelio metaplásico en maduración, con el típico contorno irregular de sus células. H-E, x600.

Figura 123. Detalle de una boquilla de una glándula endocervical (asterisco) cubierta por epitelio pavimentoso metaplásico maduro de reparación. H-E, 125.

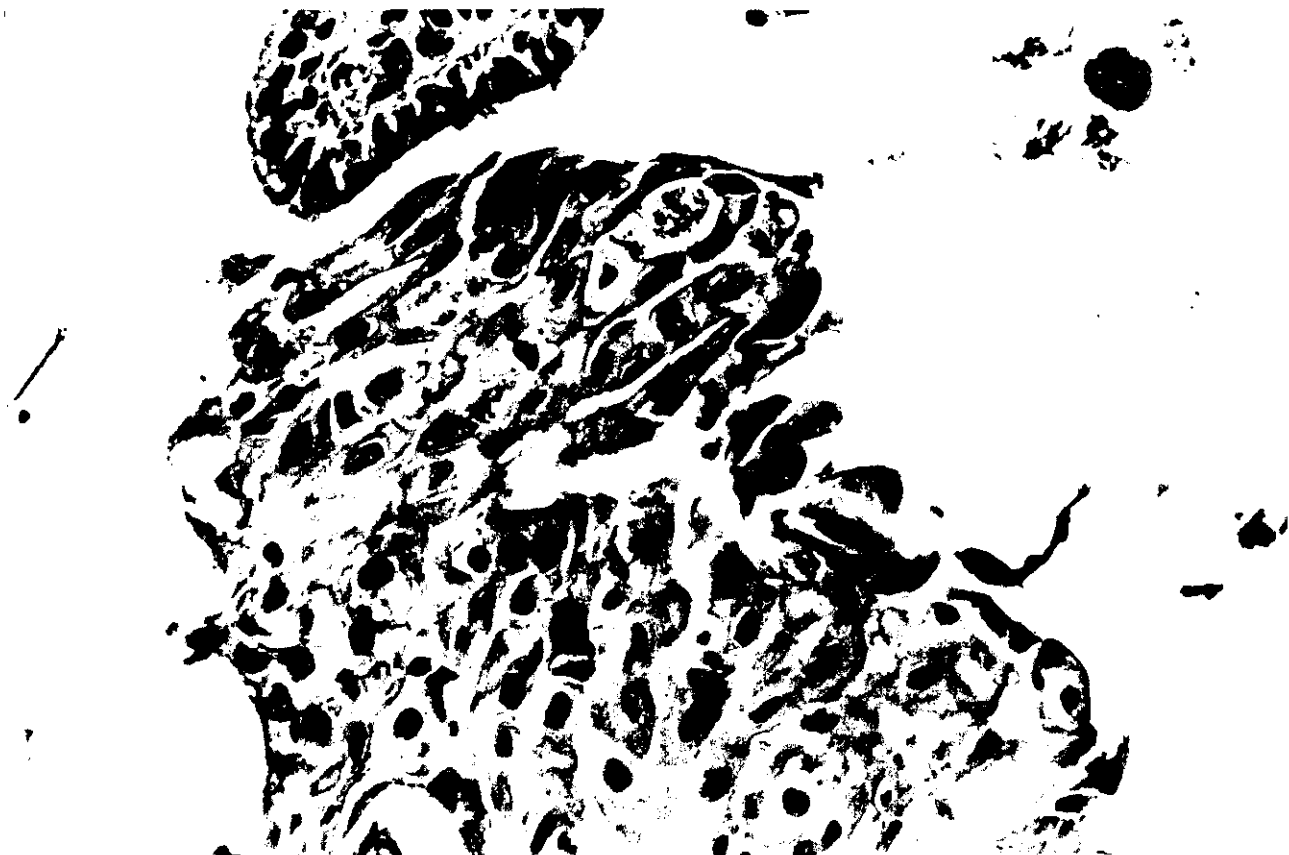


Figura 124. Epitelio escamoso maduro normal, de origen metaplásico. H-E, x600.

Figura 125. Atipia leve de carácter reparativo en un epitelio escamoso metaplásico. H-E, x600.

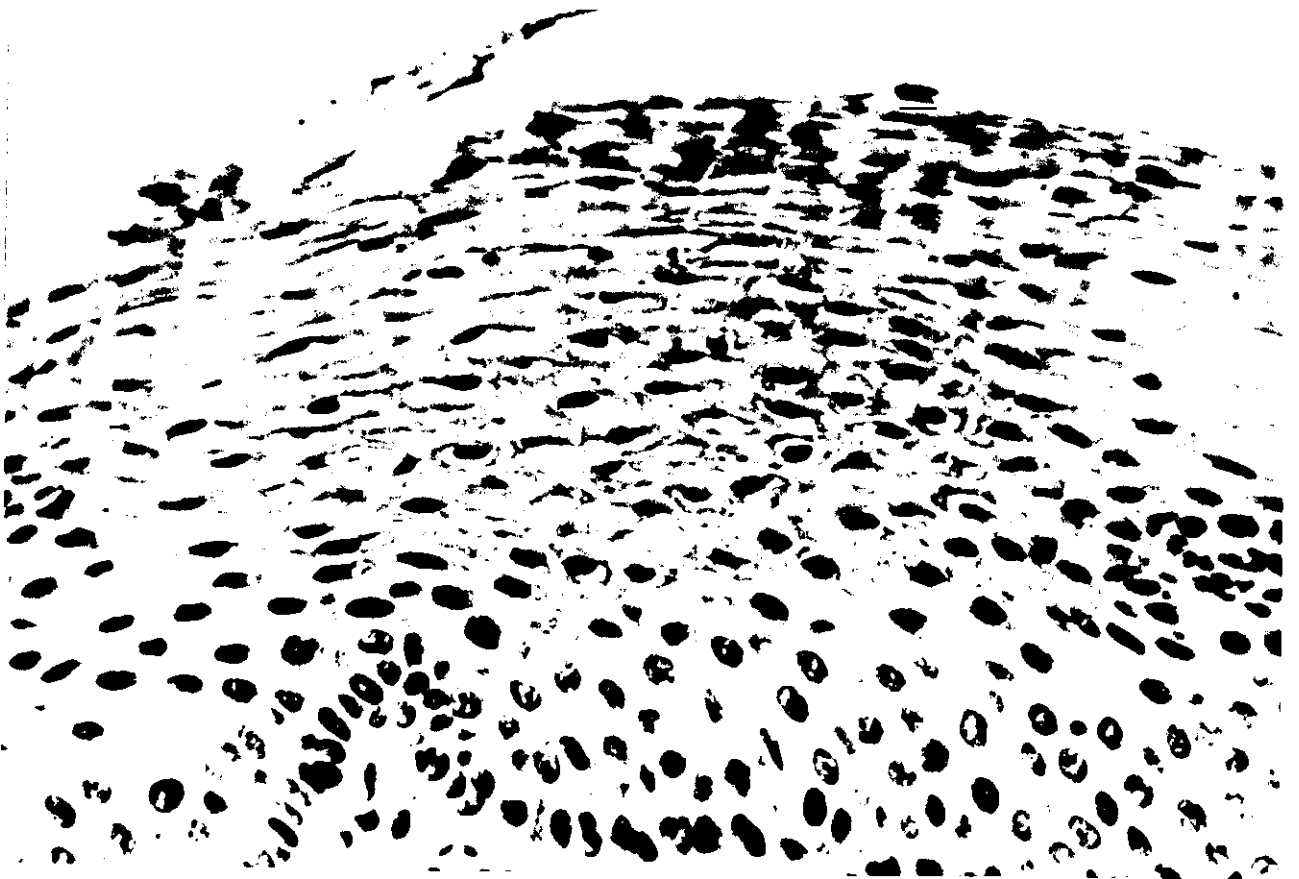
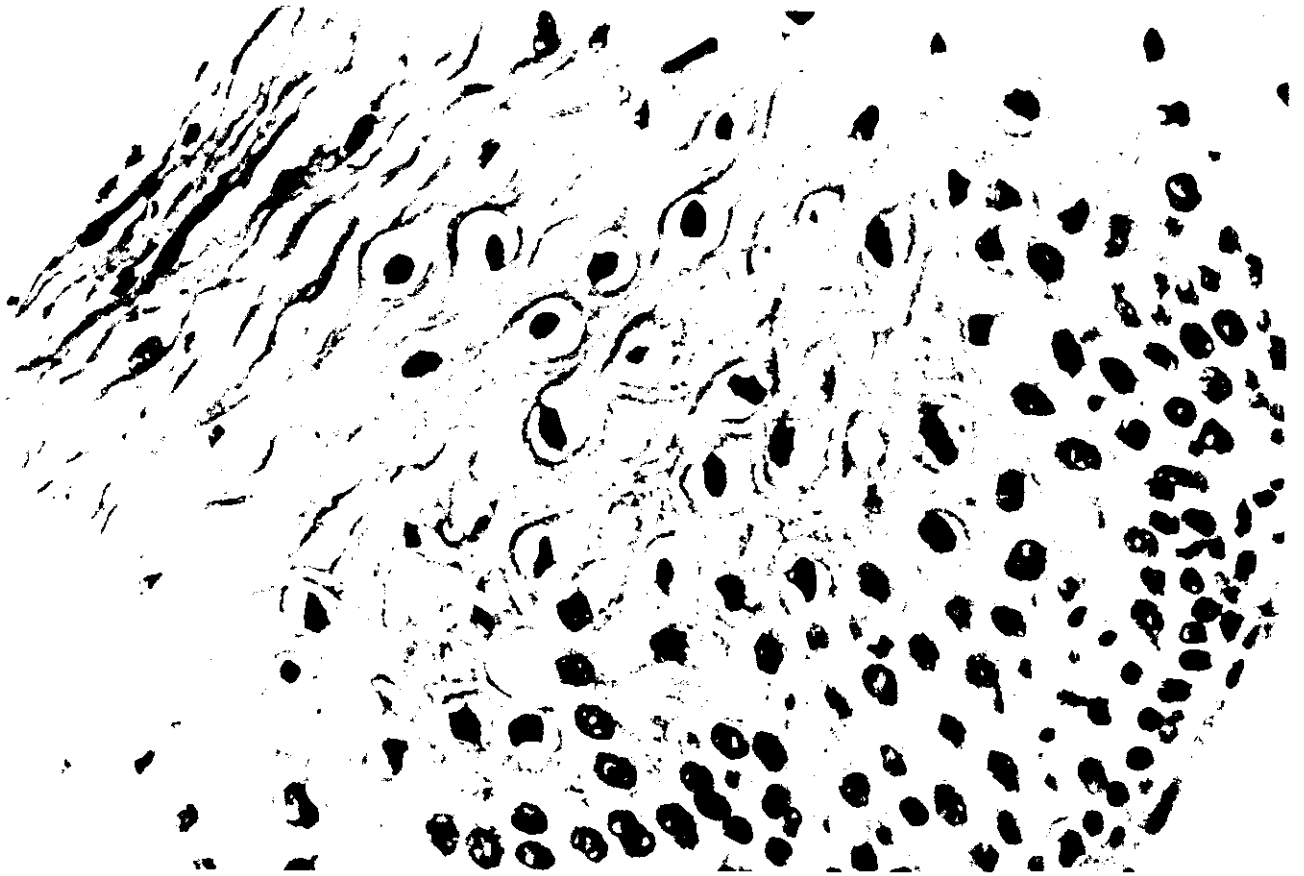


Figura 126. Epitelio escamoso maduro de origen metaplásico, indistinguible del originario normal. H-E, x150.

Figura 127. Epitelio escamoso maduro de origen metáplastico de aspecto papilomatoso. H-E, x150.

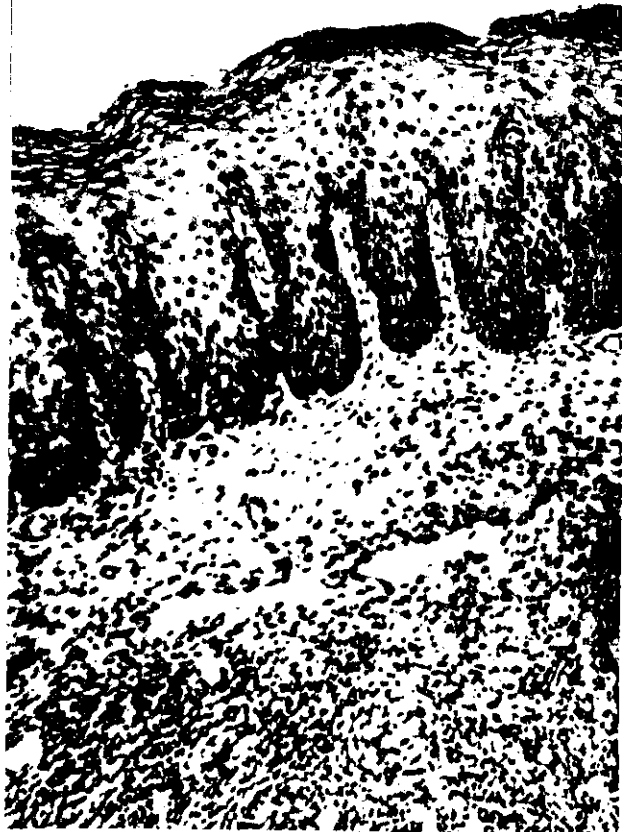
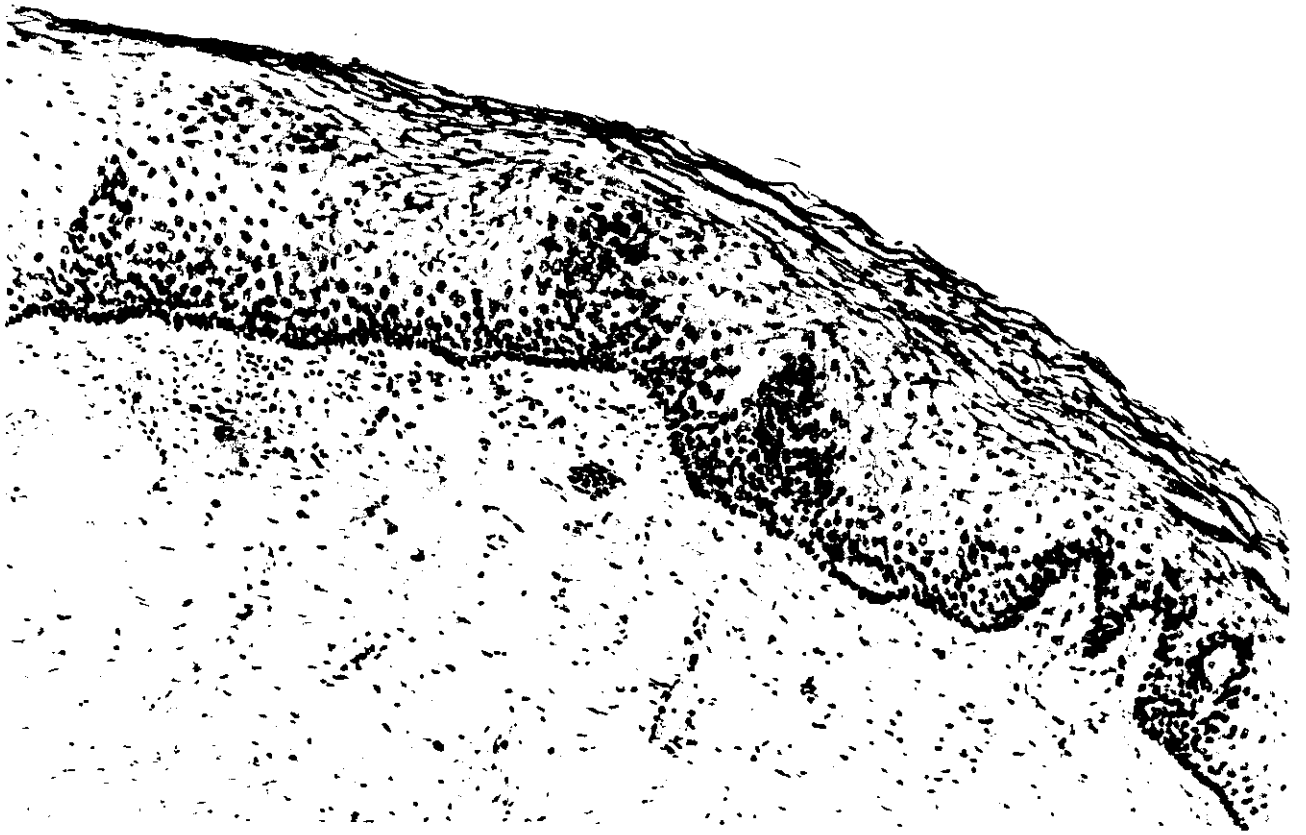


Figura 128. Células escamosas alejadas de la UEC en un caso del Grupo 12 (UEC en OCE, zona reparada sin actividad), con vacuolizaciones artefactuales. x10.500.

Figura 129. Microscopio electrónico de barrido. Aspecto de una ectopia reparada con presencia de epitelio pavimentoso maduro de origen metaplásico. Flecha, célula pavimentosa superficial en descamación. x1000.

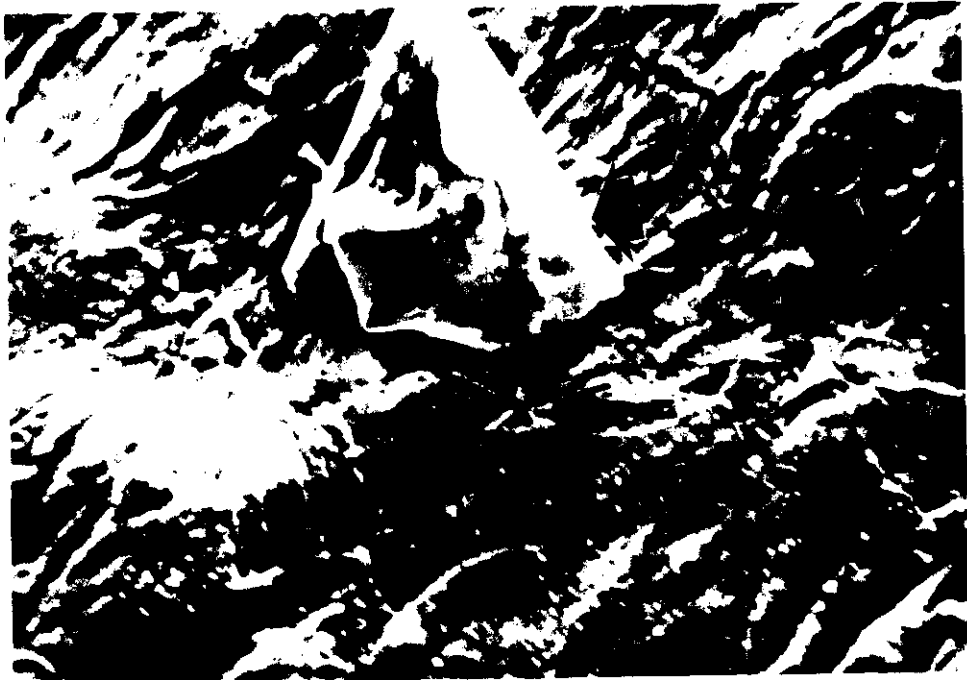
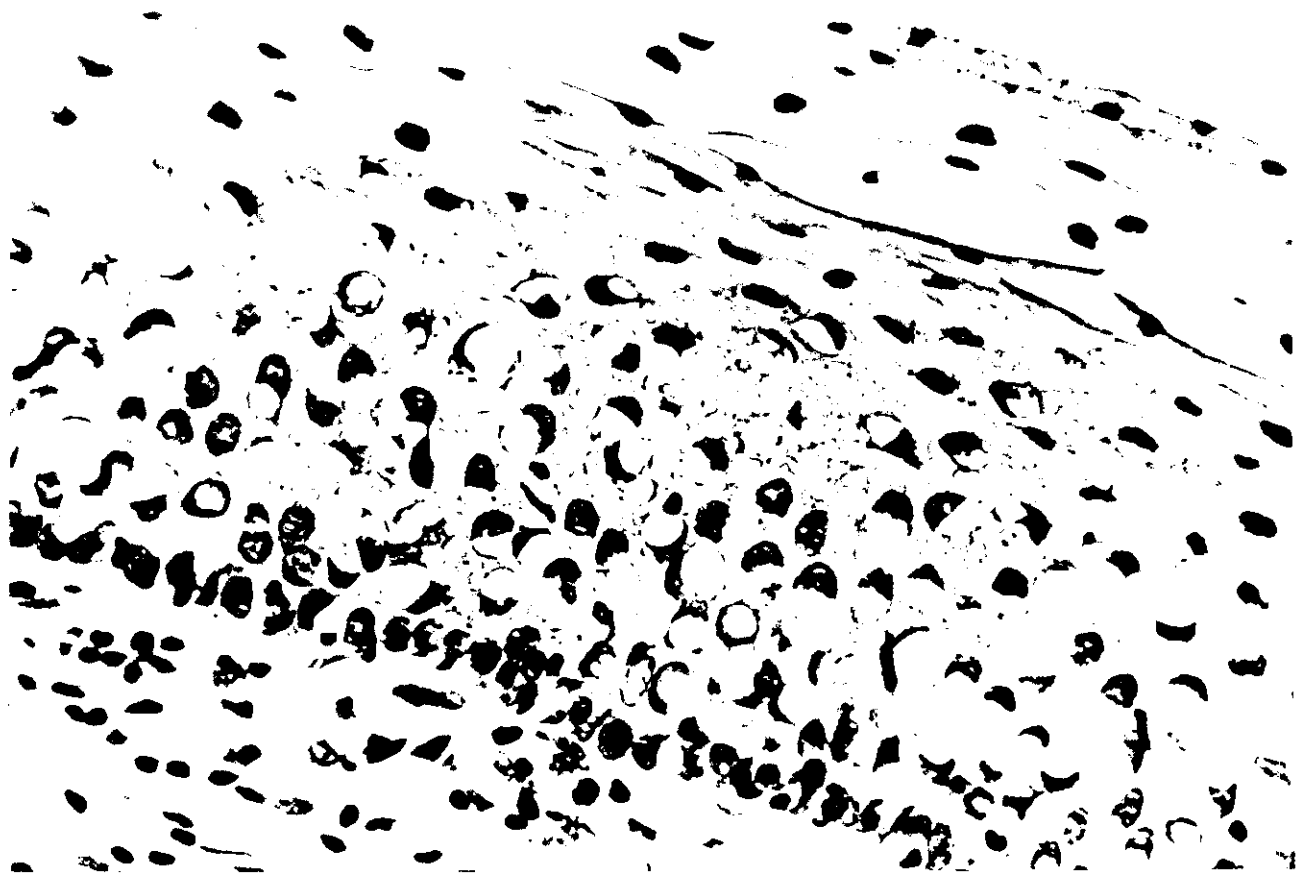


Figura 130. Unión escamocolumnar en un caso de ectopia con reparación por metaplasia escamosa, con glándula abocada en la interfase. H-E, x150.

Figura 131. Unión escamocolumnar, con presencia de epitelio metaplásico próximo a la interfase y moderado infiltrado inflamatorio. H-E, x 150.



Figura 132. Unión escamocolumnar en el Caso 29, con foco de hiperplasia de glándulas endocervicales (asterisco) en la interfase. H-E, x150.

Figura 133. Cambio hiperplásico en el epitelio columnar en otro caso (Caso 31) de ectopia con metaplasia. H-E, x150.

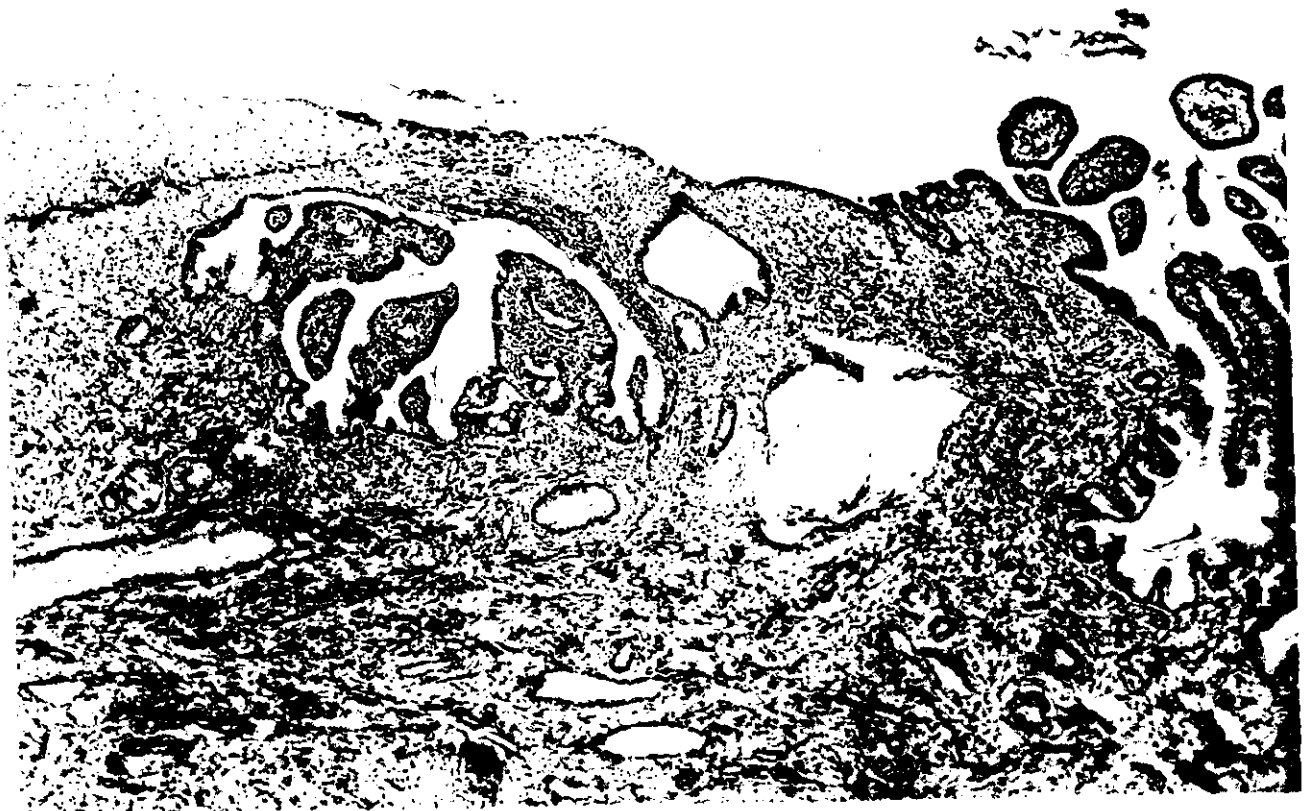


Figura 134. En el Caso 37, hiperplasia con formación de papilas en el epitelio columnar de la UEC en una ectopia en reparación. H-E, x150.

Figura 135. UEC con cambios similares a los del caso anterior en el Caso 28. H-E, x150.



Figura 136. Zona de hiperplasia de células de reserva endocervicales en la ectopia con metaplasia escamosa. H-E, x600.

Figura 137. Gran hiperplasia de células de reserva endocervicales en una ectopia en reparación, con presencia de mitosis típicas. H-E, x600.

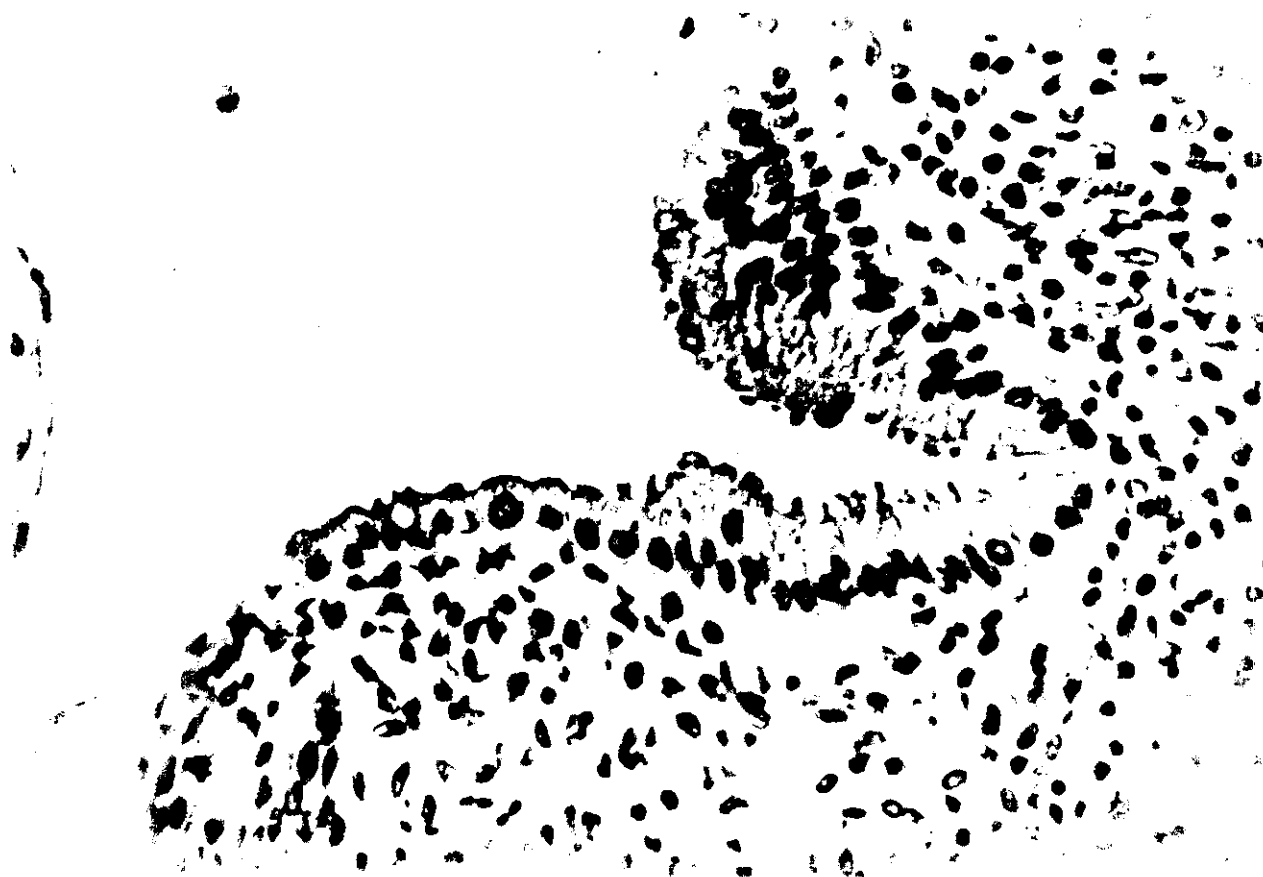


Figura 138. Microscopía electrónica. Células pavimentosas parabasales del epitelio escamoso maduro de origen metaplásico, cuyo citoplasma contiene grandes vacuolas de glucógeno. Cabeza de flecha, membrana limitante. Caso 42. x7400.

Figura 139. Microscopía electrónica del epitelio metaplásico cervical. Obsérvese la capa de células basales con muy escaso citoplasma separado del corion por una lámina basal continua (flecha). x5250.



Figura 140. Polo basal del epitelio metaplásico con presencia de hemidesmosoma en relación con membrana basal, unida a la colágena del corion por fibrillas de anclaje (flecha). x52500.

Figura 141. Epitelio metaplásico de reparación en maduración con presencia de células basales (asterisco) con más citoplasma que en el inmaduro y haces de tonofilamentos bien desarrollados, más llamativos en las células parabasales (flecha). x10500.

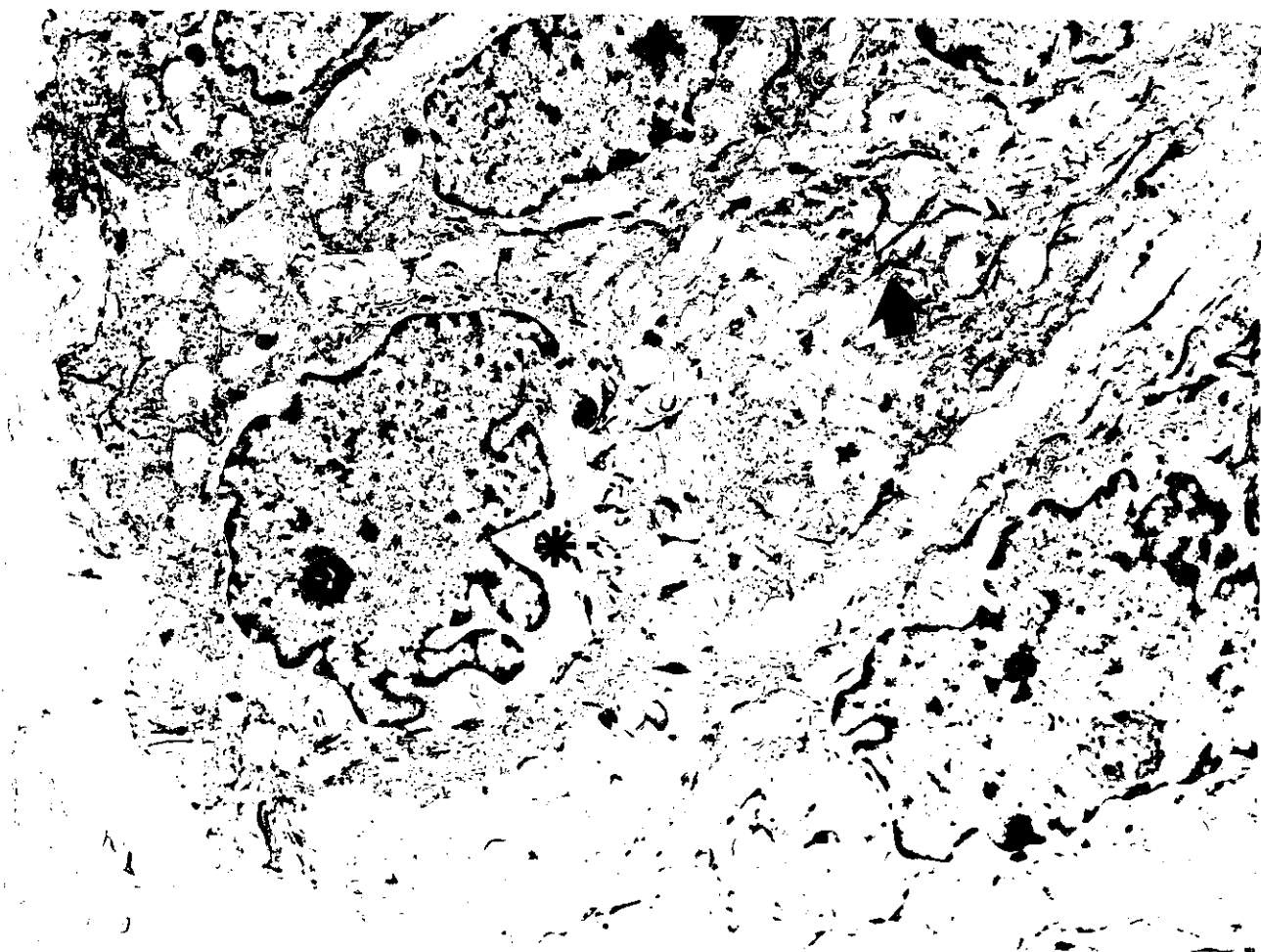


Figura 142. Célula basal de epitelio metaplásico de reparación con vacuola intracitoplasmática de glucógeno (asterisco). C, corion. x12600.

Figura 143. Epitelio escamoso metaplásico pleomórfico, con presencia de célula trinucleada (asterisco) o de núcleo trilobulado. Estrella, célula metaplásica con forma de pez. x7350.

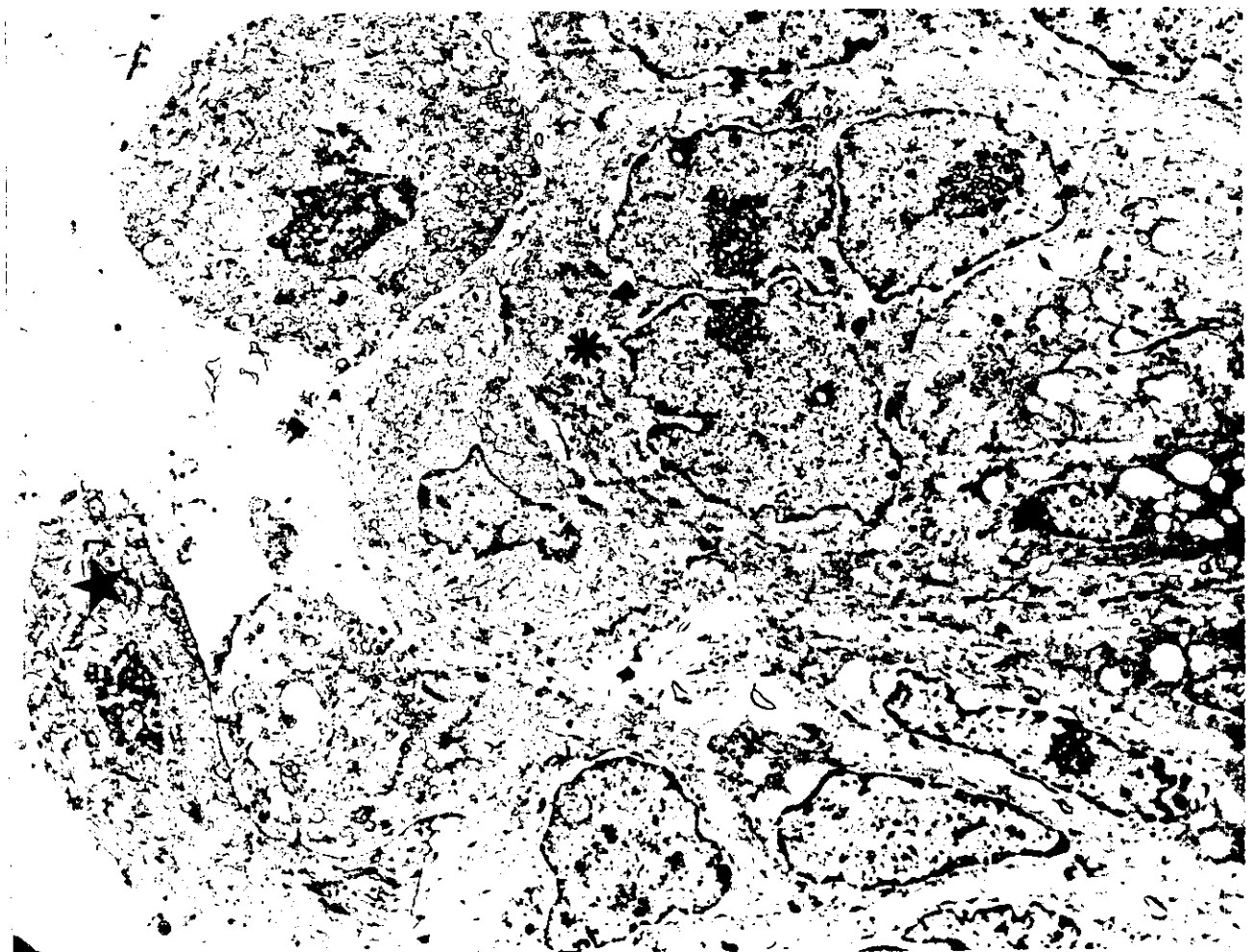


Figura 144. Célula pavimentosa metaplásica con presencia de cuerpos mielinoideos en relación con mitocondrias (flecha). x21000.

Figura 145. Células parabasales con vacuolas glucogénicas (asterisco) en epitelio escamoso metaplásico. x8400.

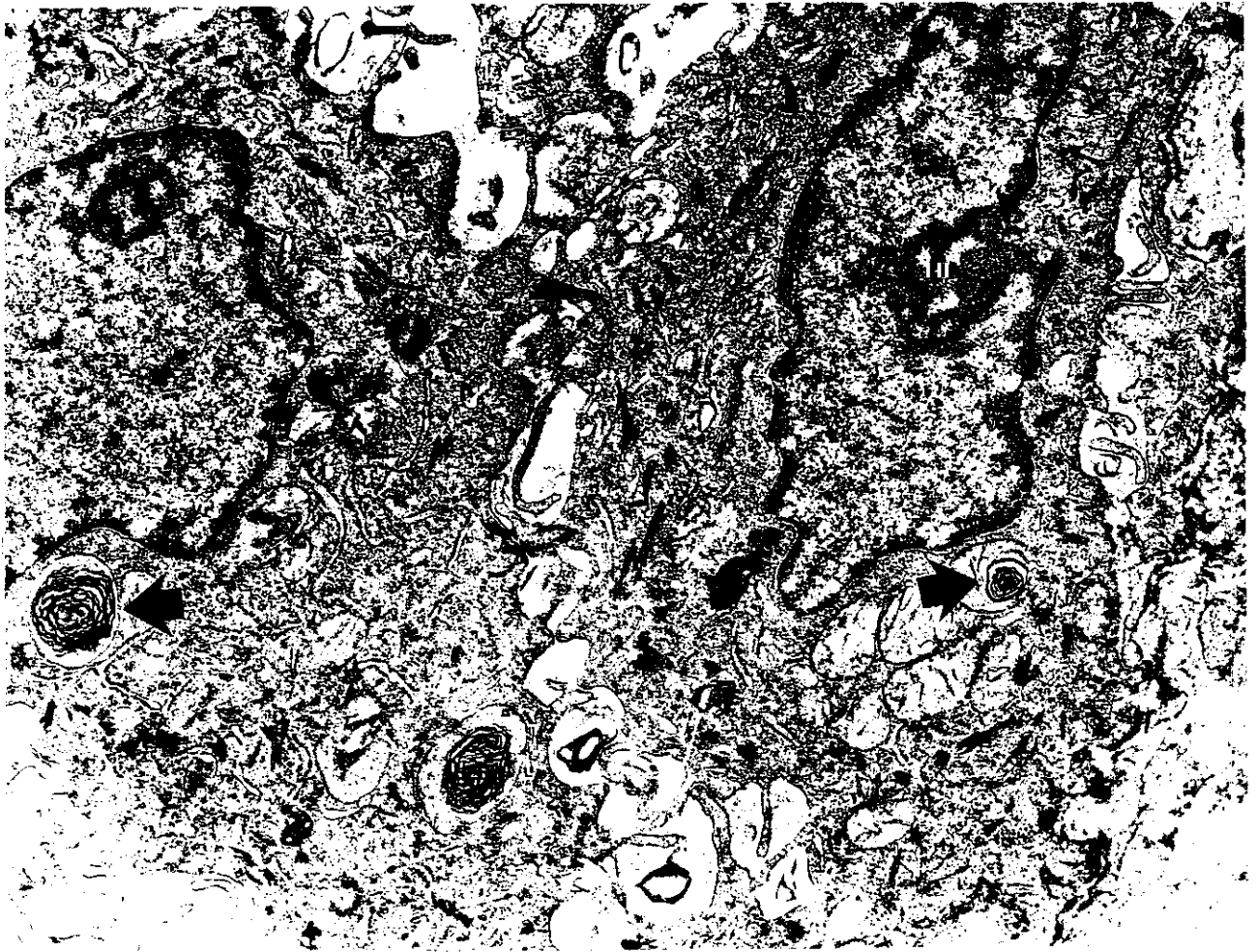


Figura 146. Célula pavimentosa metaplásica de epitelio de reparación de grandes dimensiones con grandes vacuolas glucogénicas (asterisco). x10500.

Figura 147. Epitelio escamoso metaplásico maduro, aplanado, isocariótico y con glucógeno intracitoplasmático. x7350.

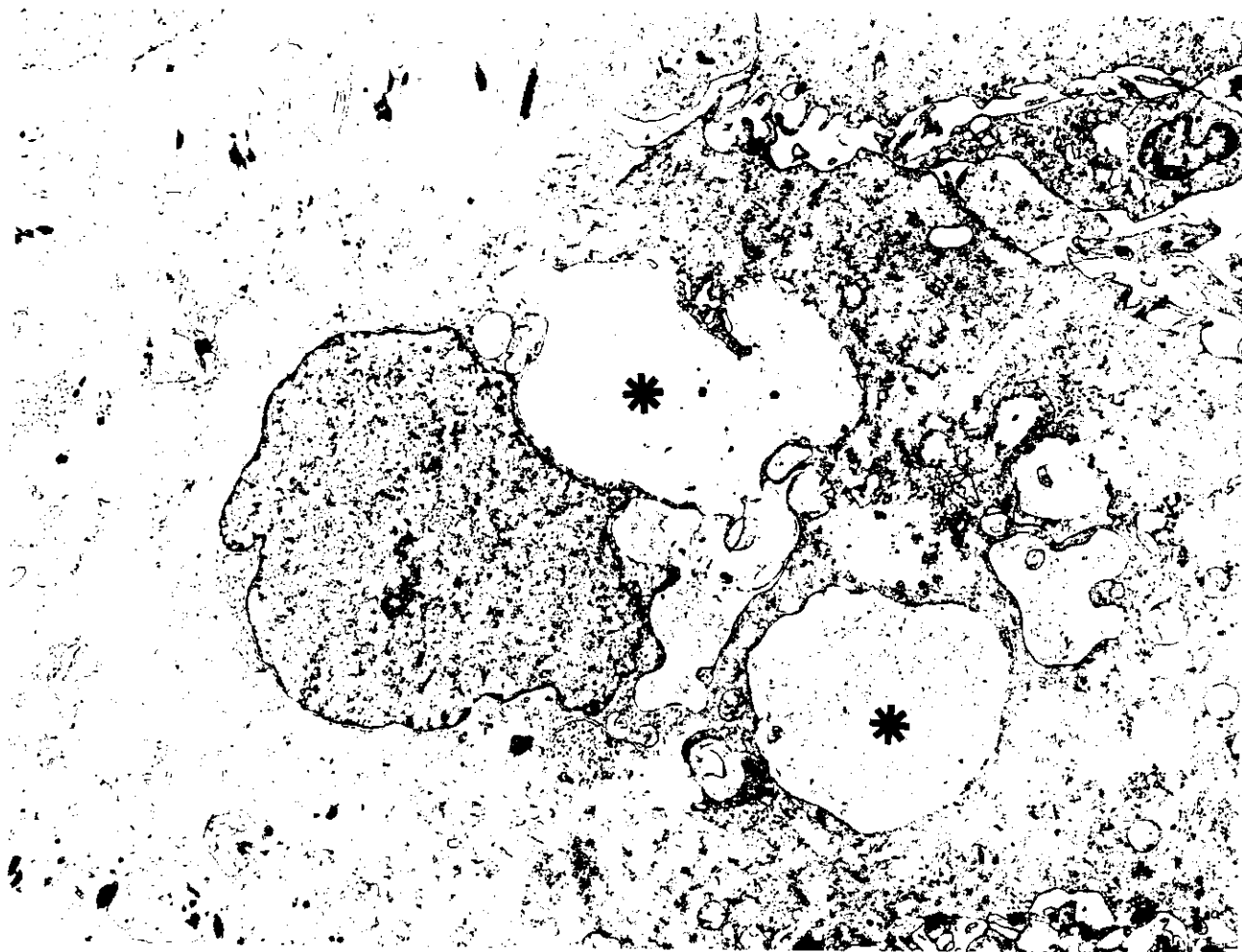


Figura 148. Zona de relación entre el epitelio metaplásico escamoso (M) y el epitelio columnar (C) en una zona de reparación. Obsérvese el marcado pleomorfismo de ambos tipos epiteliales. Línea, interfase entre ambos tipos epiteliales. x3150.

Figura 149. A más aumentos, interfase escamo-columnar (línea) entre un epitelio pavimentoso metaplásico y el epitelio columnar ectópico. Asterisco, lumina intracitoplasmática en célula endocervical. x7350.

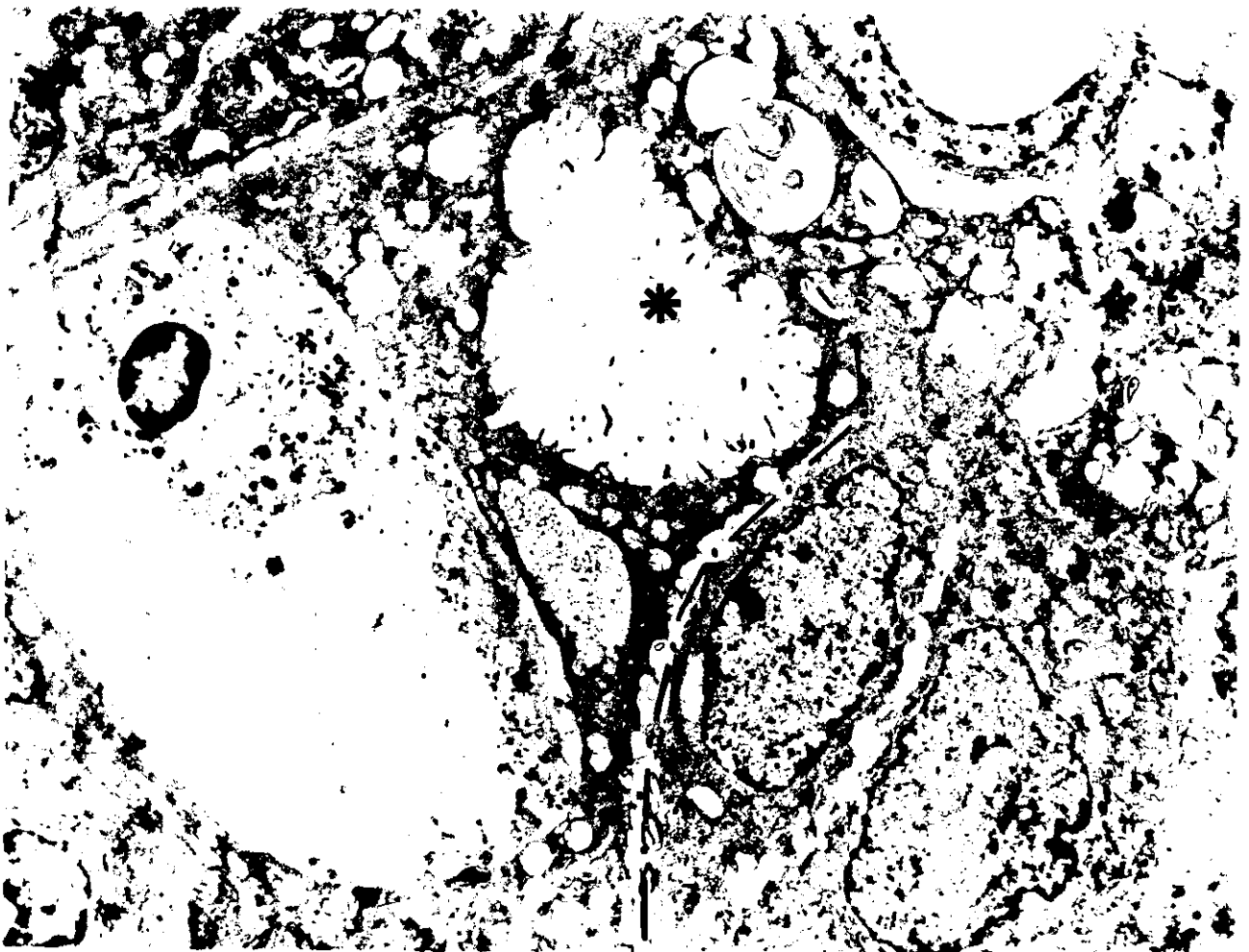
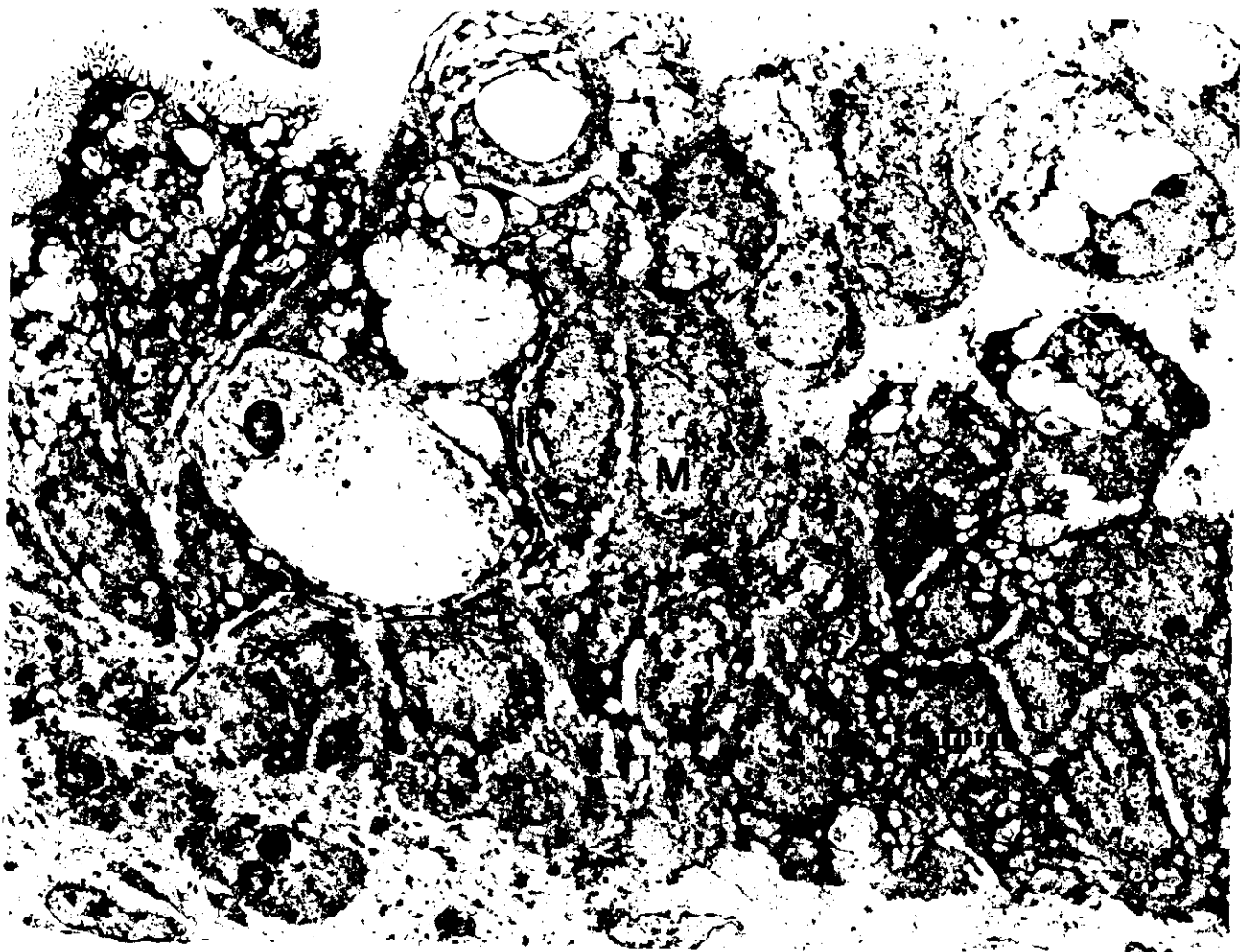


Figura 150. Otro ejemplo de unión escamo-columnar entre un epitelio metaplásico y epitelio columnar ectópico. (línea), interfase entre ambos tipos epiteliales. x4200.

Figura 151. Zona de interfase escamo-columnar entre un epitelio metaplásico y el columnar. Obsérvese la presencia de una célula rica tanto en tonofilamentos como en gránulos de mucina (asterisco). M, célula mucosecretora. x8400.

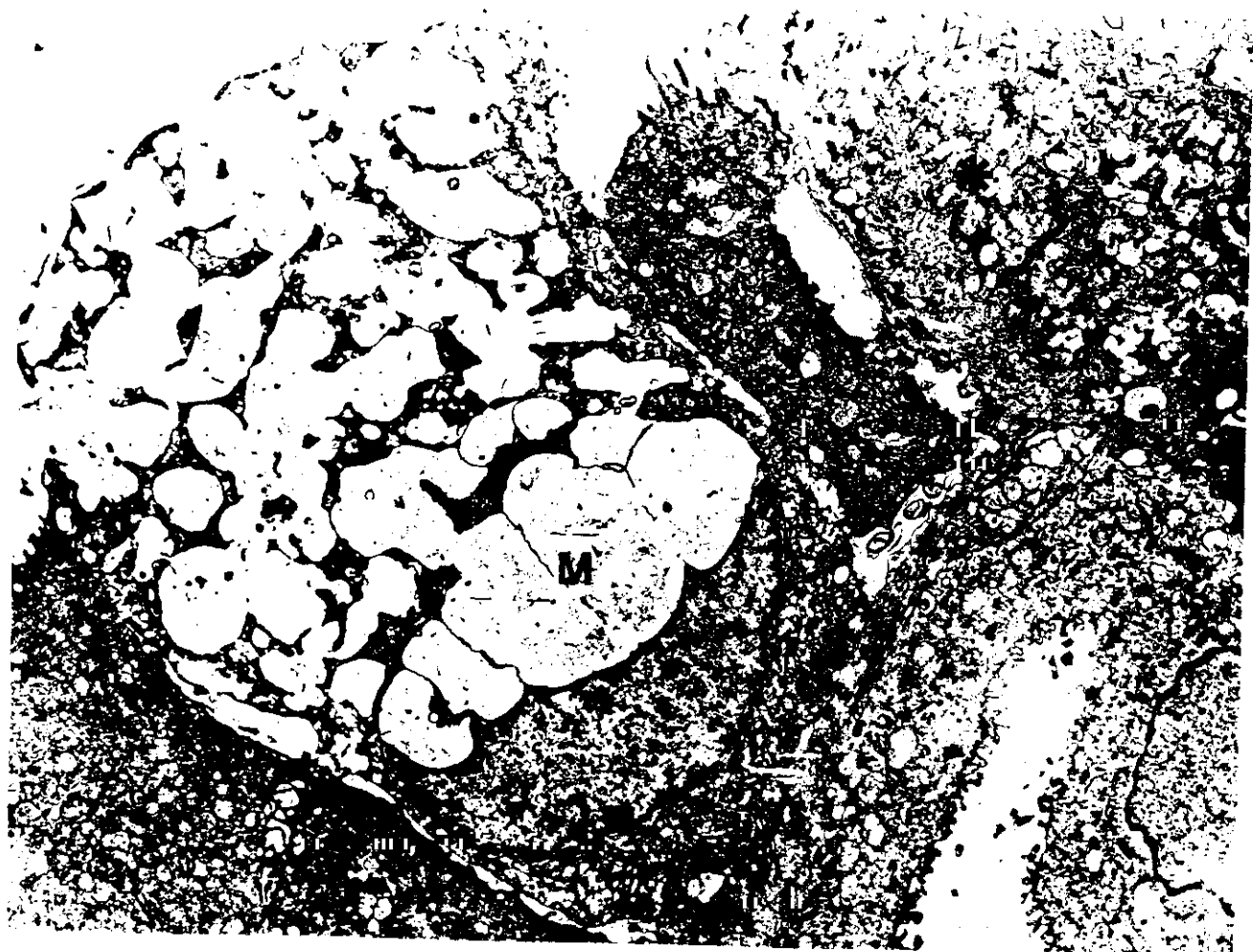
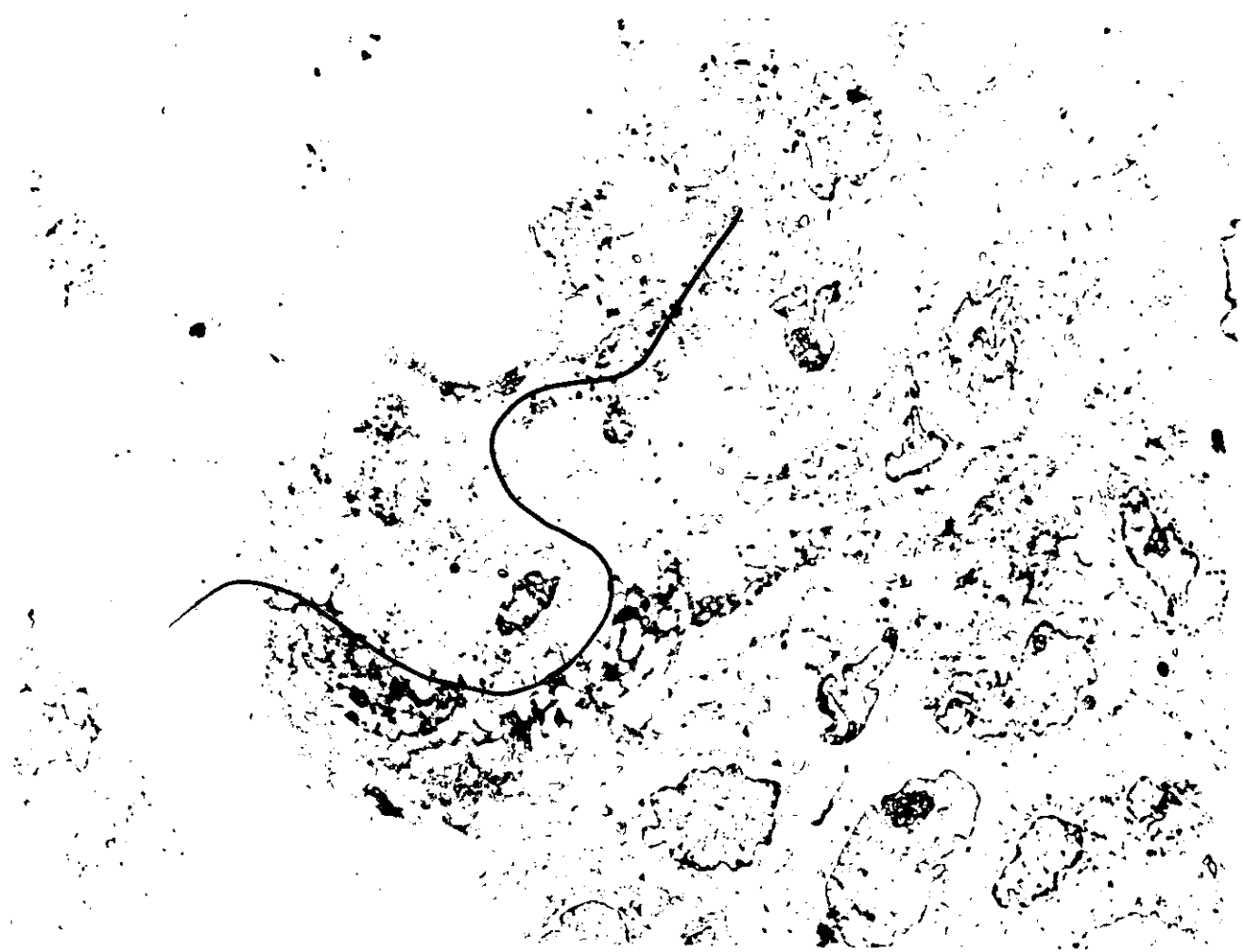


Figura 152. Célula endocervical escasamente diferenciada en relación con célula escamosa metaplásica. Flecha, gránulos de mucina en la célula endocervical. Asterisco, célula escamosa metaplásica. x10500.

Figura 153. Células próximas a la interfase escamo-columnar, de la zona de reparación con células mucoproduktoras poco diferenciadas. x10500.

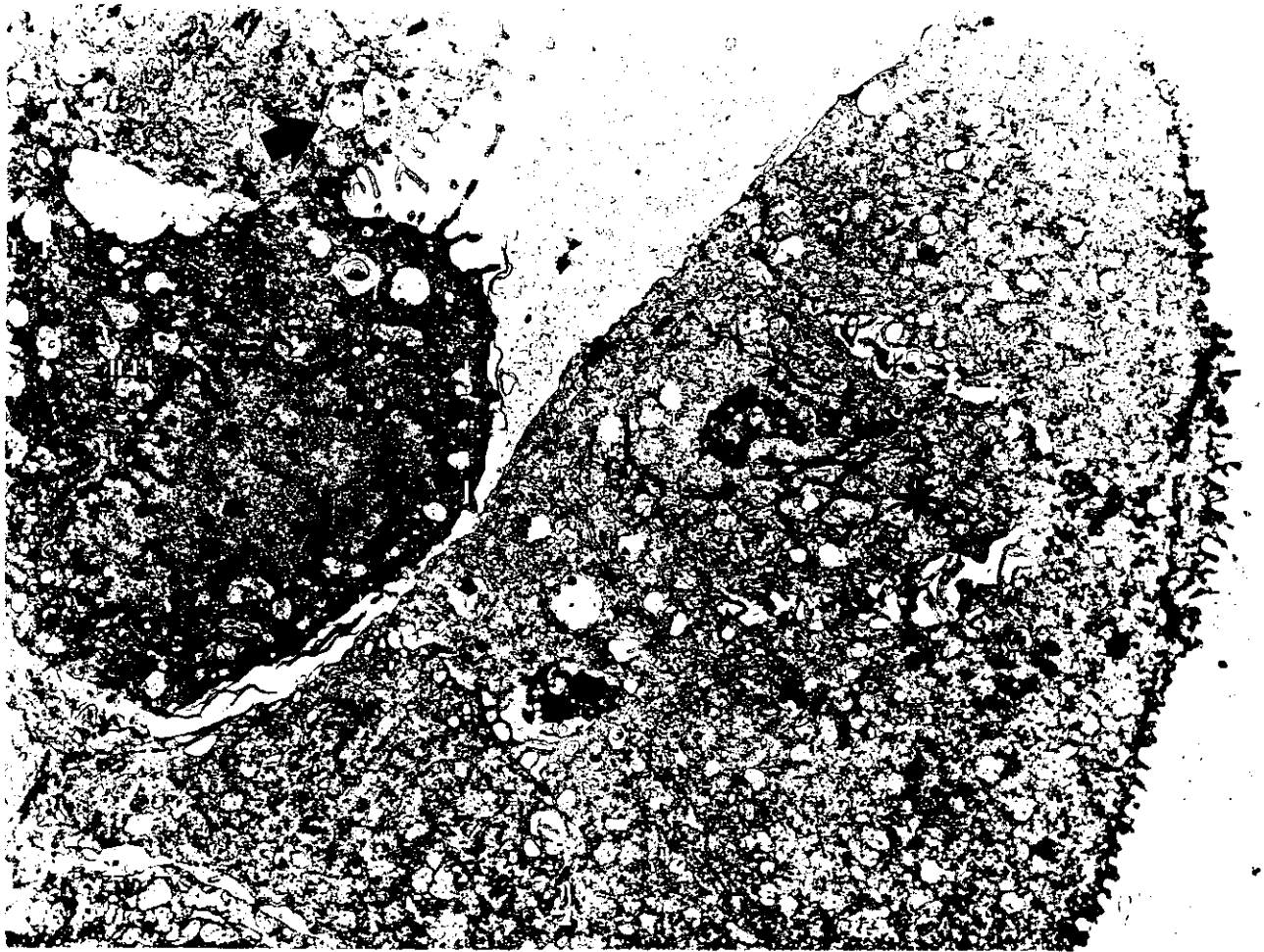


Figura 154. Detalle de polos basales de células columnares próximas a una zona de reparación con metaplasia escamosa. Obsérvese la presencia de grandes dehiscencias (asterisco) entre las células columnares. Cabezas de flecha, membrana limitante del epitelio columnar ectópico. x16800.

Figura 155. Células endocervicales normales próximas a zona de reparación. x8400.

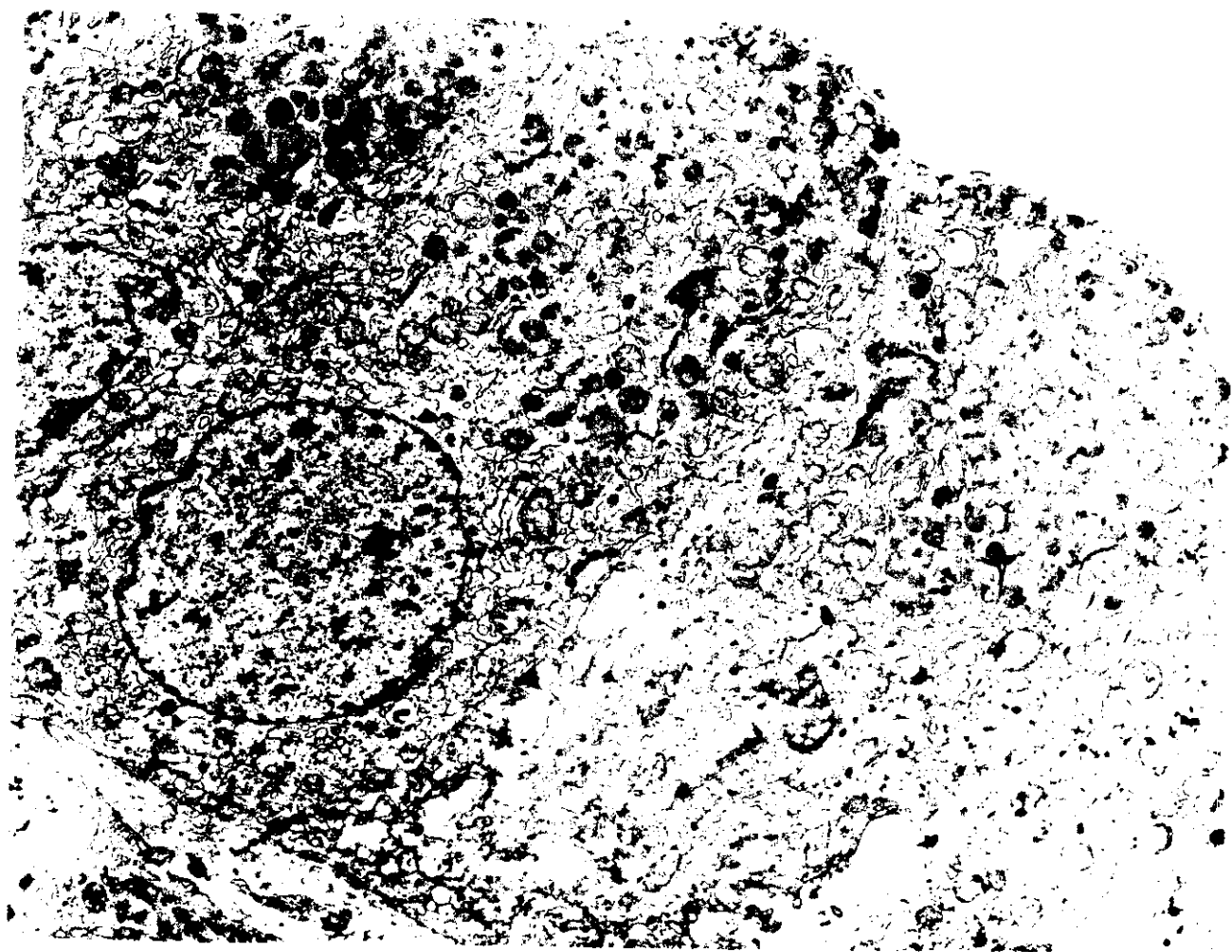
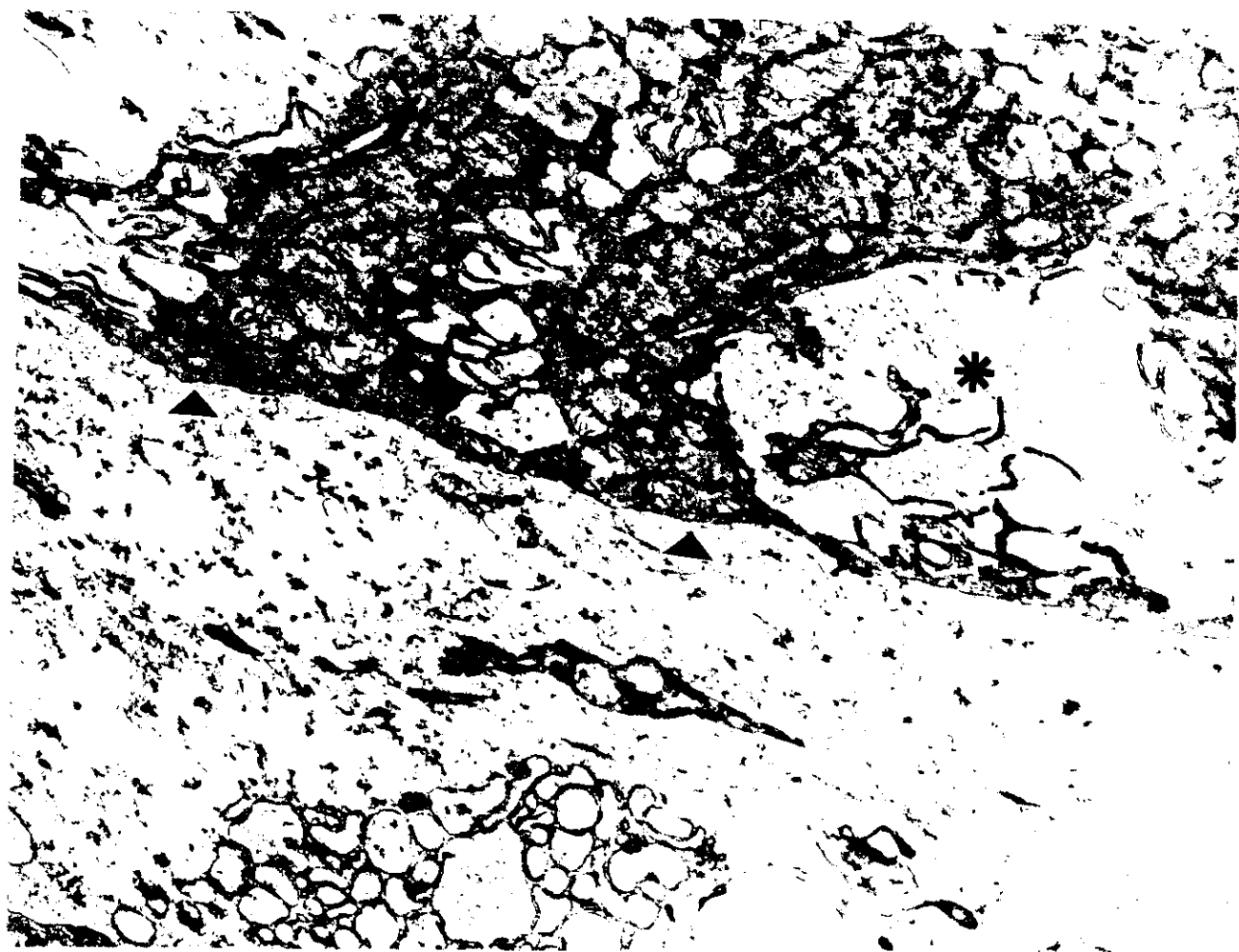


Figura 156. Célula endocervical con imagen "en anillo de sello" descamada (asterisco), en zona de reparación. x5250.

Figura 157. Zona de microerosión en el epitelio endocervical próxima a la interfase escamo-columnar con metaplasia epidermoide. Flecha, leucocito atravesando la membrana basal cervical. x5250.

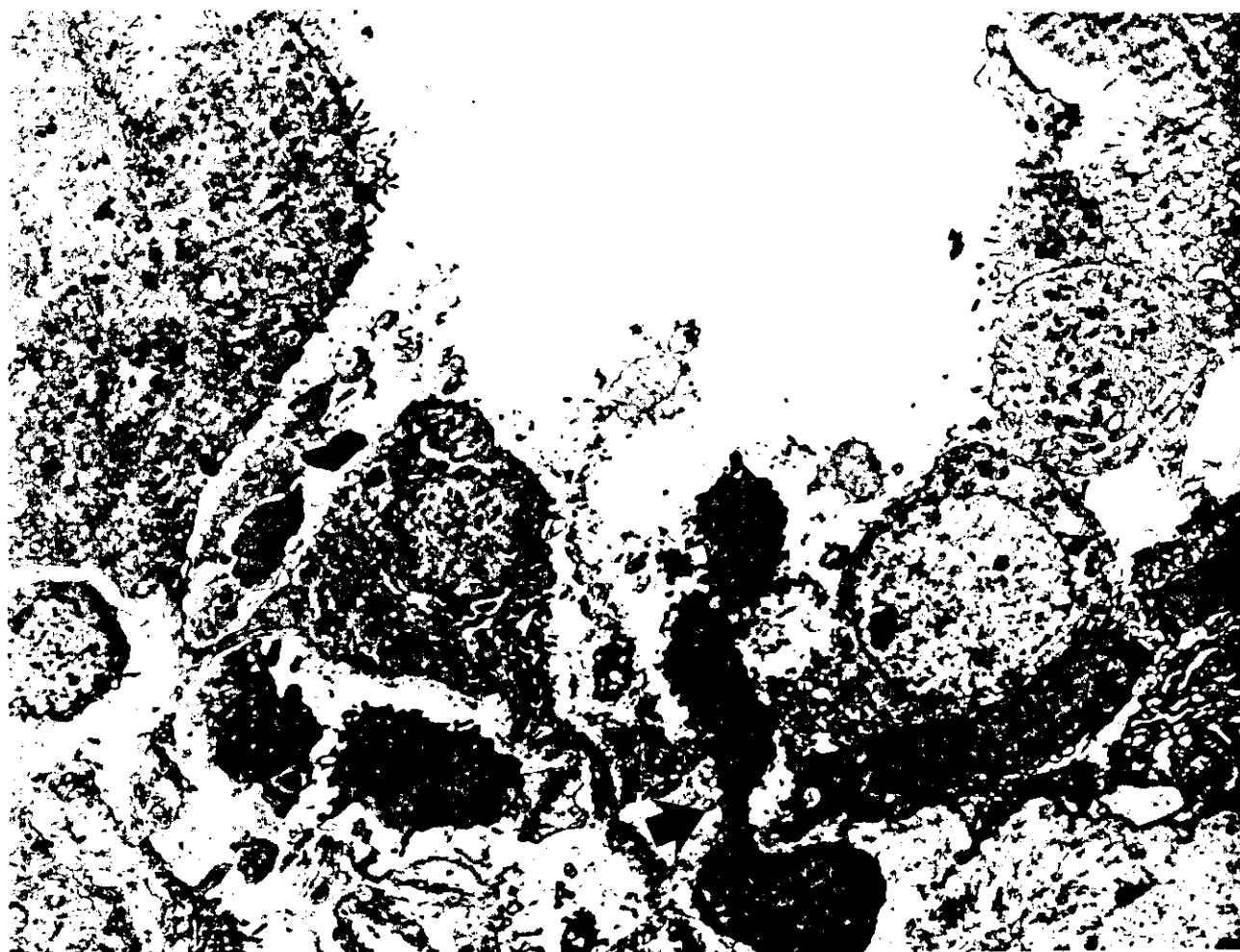


Figura 158. Neutrófilo (N) en el interior de una lumina intracitoplasmática de una célula mucosecretora poco diferenciada en zona de transformación. x12600.

Figura 159. Componente inflamatorio linfo-plasmocítico próximo a una zona de microerosión en una zona de transformación. x7350.

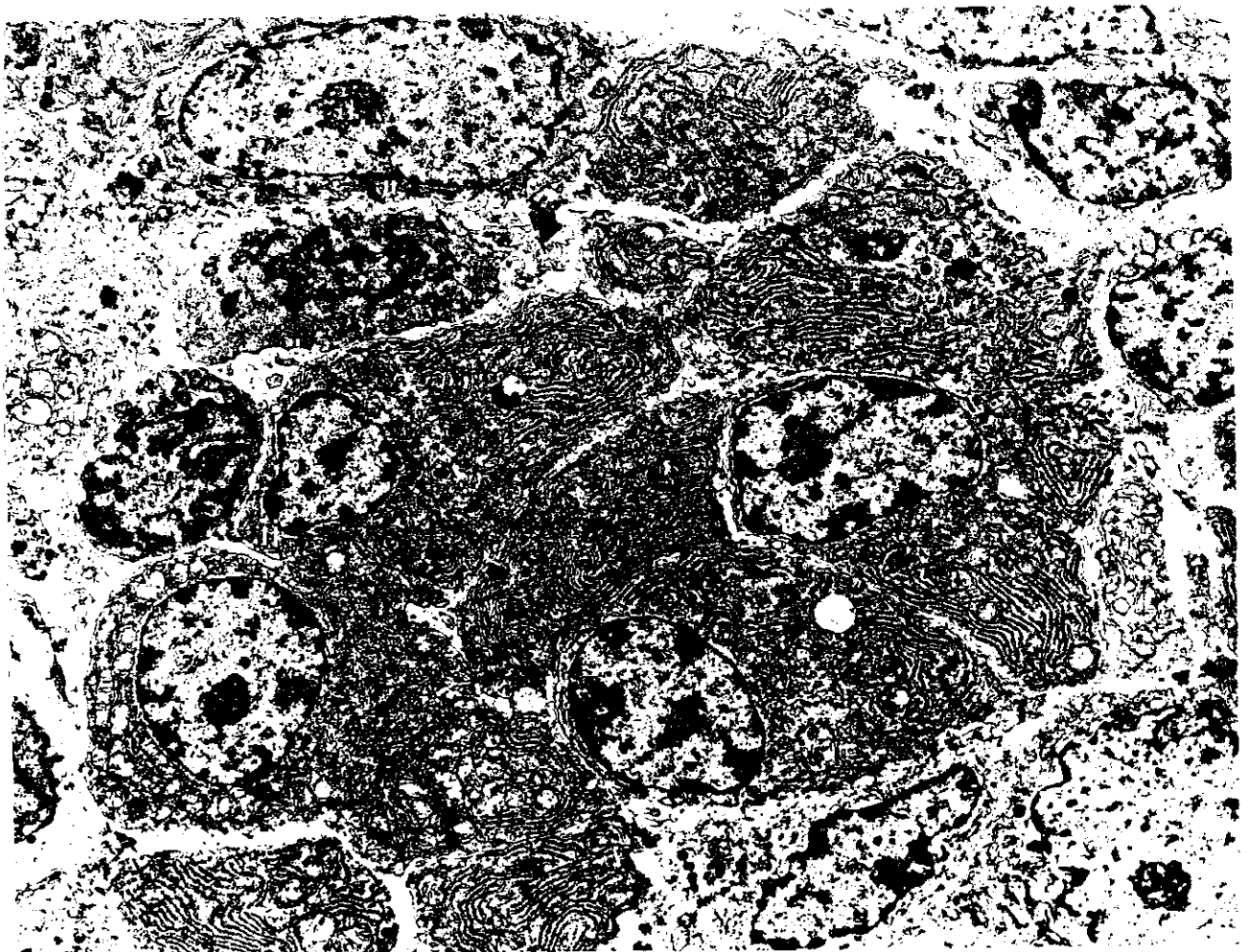
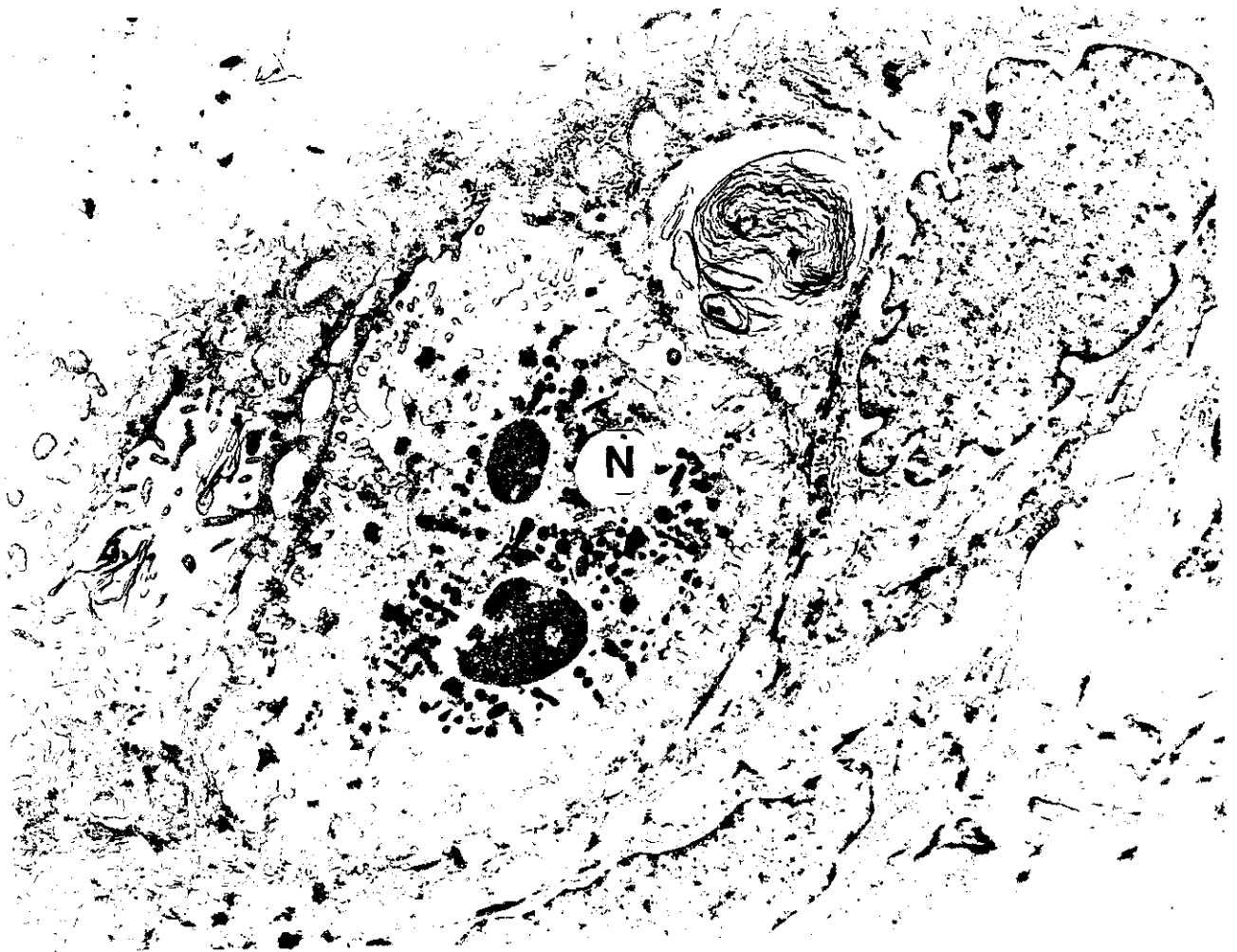


Figura 160. Intensa reacción fibroblástica próxima a una zona de reparación cervical. x8400.

Figura 161. Fibroblasto próximo a zona de reparación cervical rodeado por abundante colágena fibrilar (asterisco). x16800.



Figura 162. Colágena fibrilar y fibras oxitalanas (asterisco) en el estroma cervical de un caso (Caso 37) con actividad reparativa con metaplasia escamosa. a, x24000; b, x36000.

Figura 163. Pequeño vaso sanguíneo en corion superficial de zona de reparación rodeado de elementos inflamatorios. x12600.

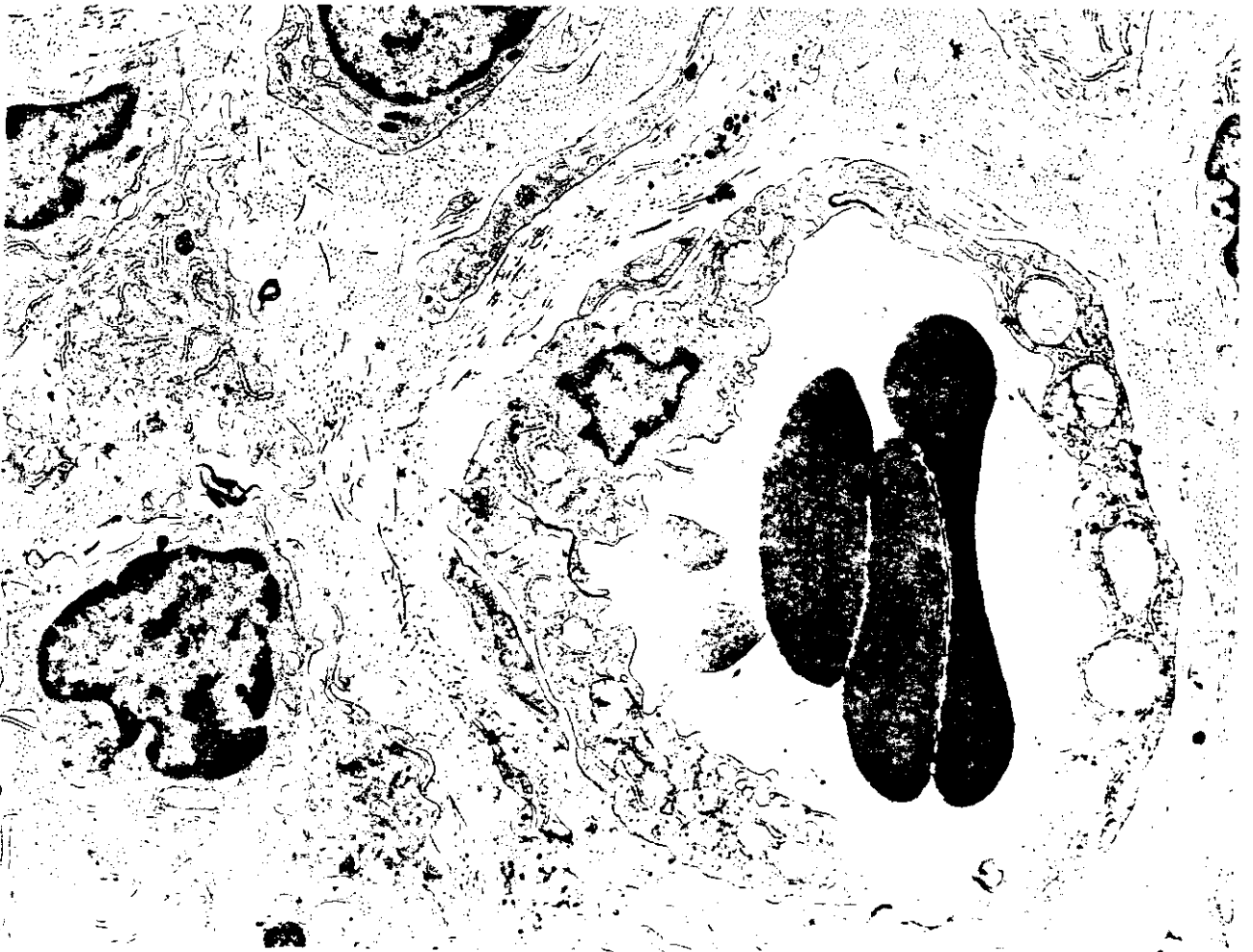
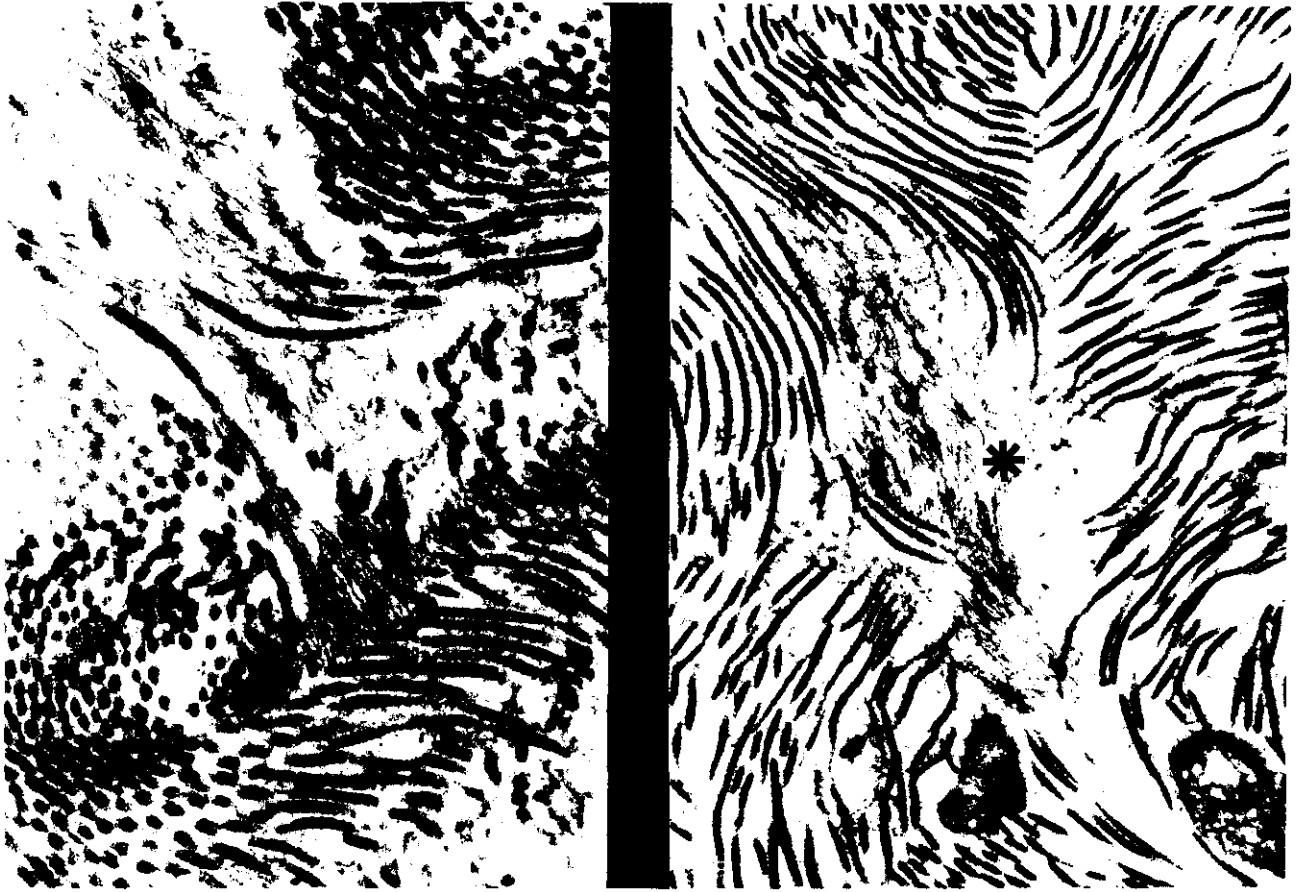


Figura 164. Célula mesenquimal en el corion próximo a zona de reparación con metaplasia escamosa, con material de membrana basal circunscribiendo parte de su contorno (flecha). x24500.

Figura 165. Caso 42, con epitelización ortoplásica más metaplasia escamosa. Asterisco, lengüeta de epitelio originario creciendo sobre un epitelio columnar que muestra hiperplasia de células de reserva. H-E, x150.

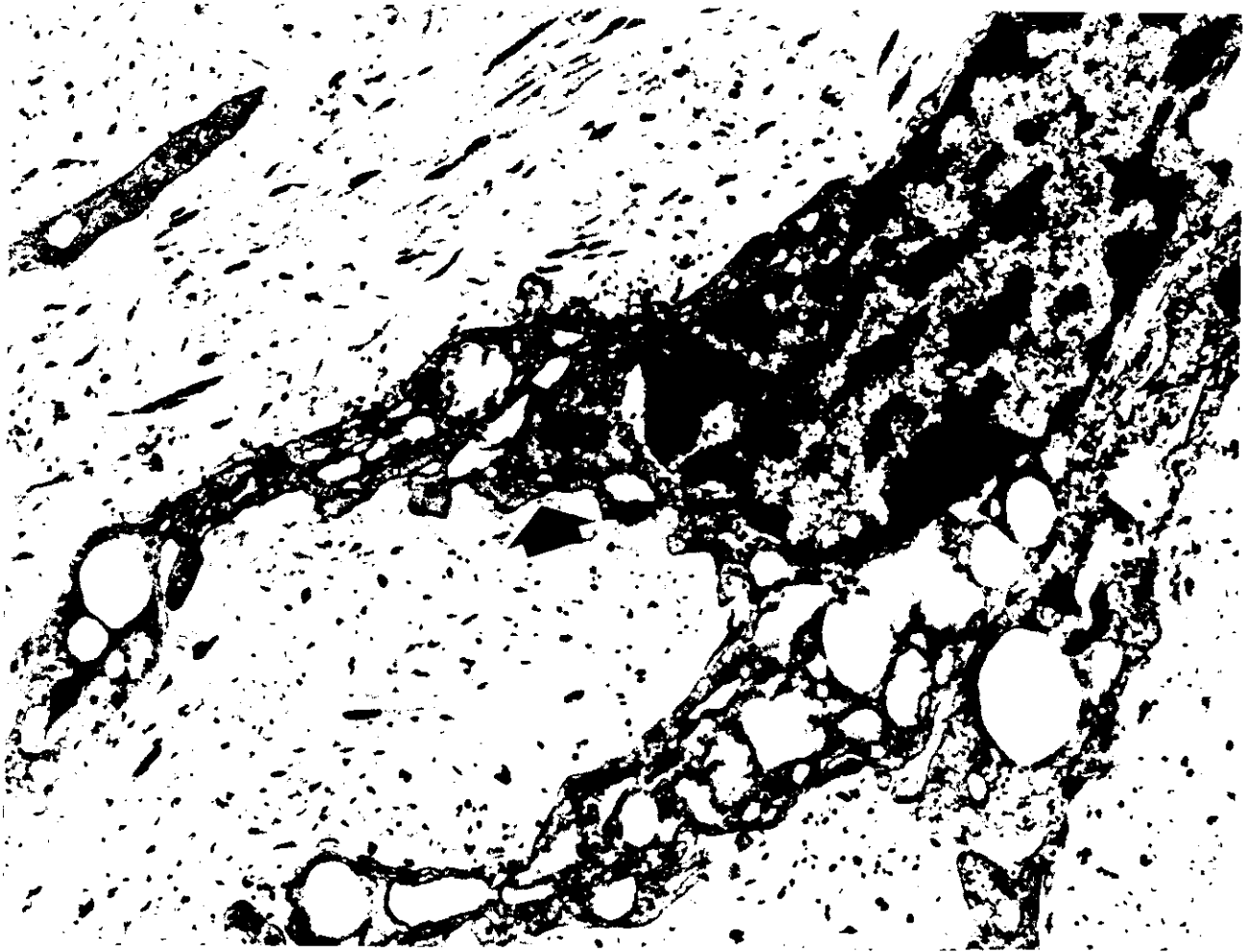


Figura 166. Células mesenquimales indiferenciadas (flechas) próximas a la membrana basal del epitelio cervical. x24500.

Figura 167. Detalle de célula endocervical adherida por su polo basal a la lámina limitante o basal (flecha), en una zona de erosión. x16800.

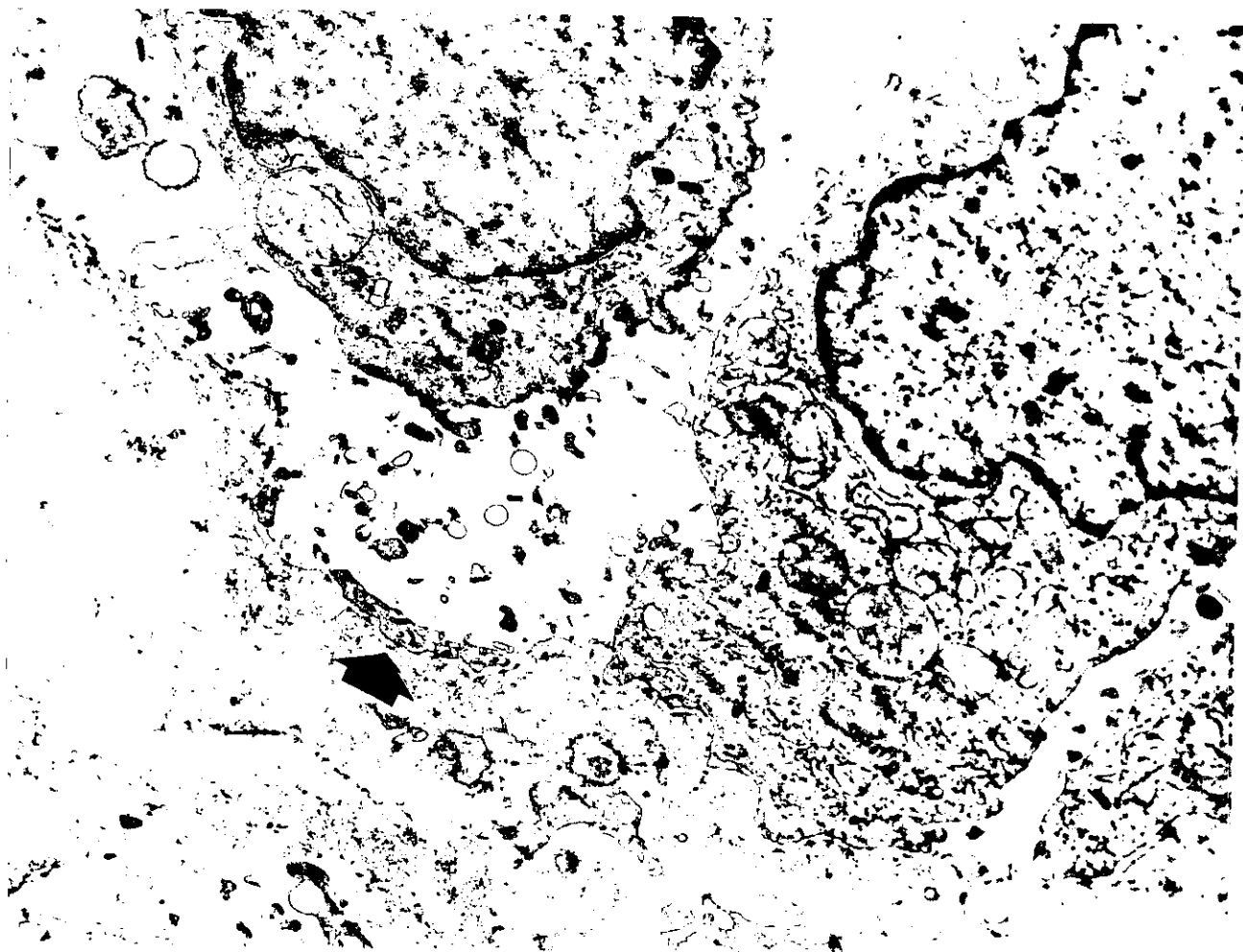
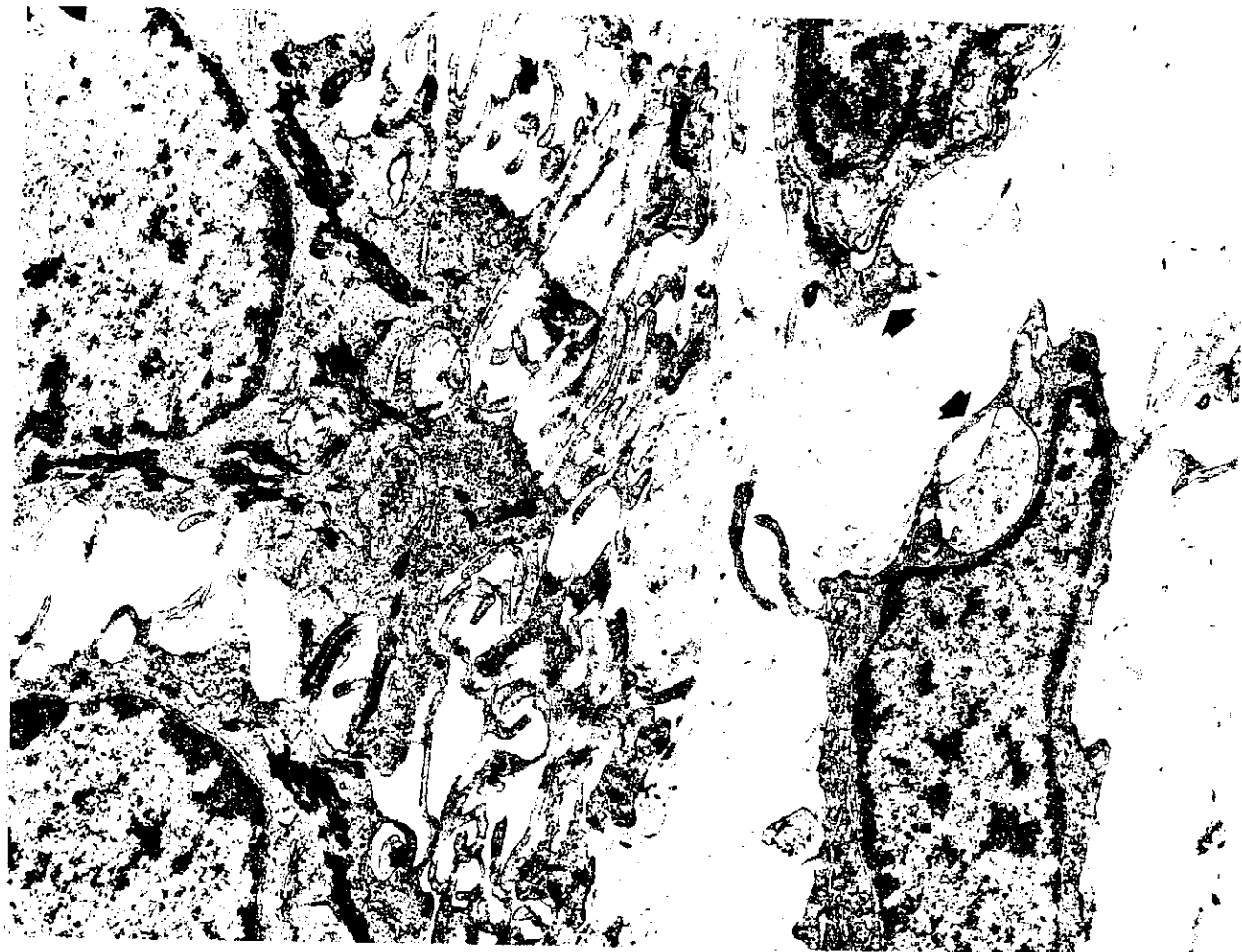


Figura 168. Infiltrado inflamatorio próximo a una zona de microerosión con gran riqueza de células plasmáticas. x4200.

Figura 169. Epitelio columnar normal ectópico alejado de una zona de reparación. x5250.

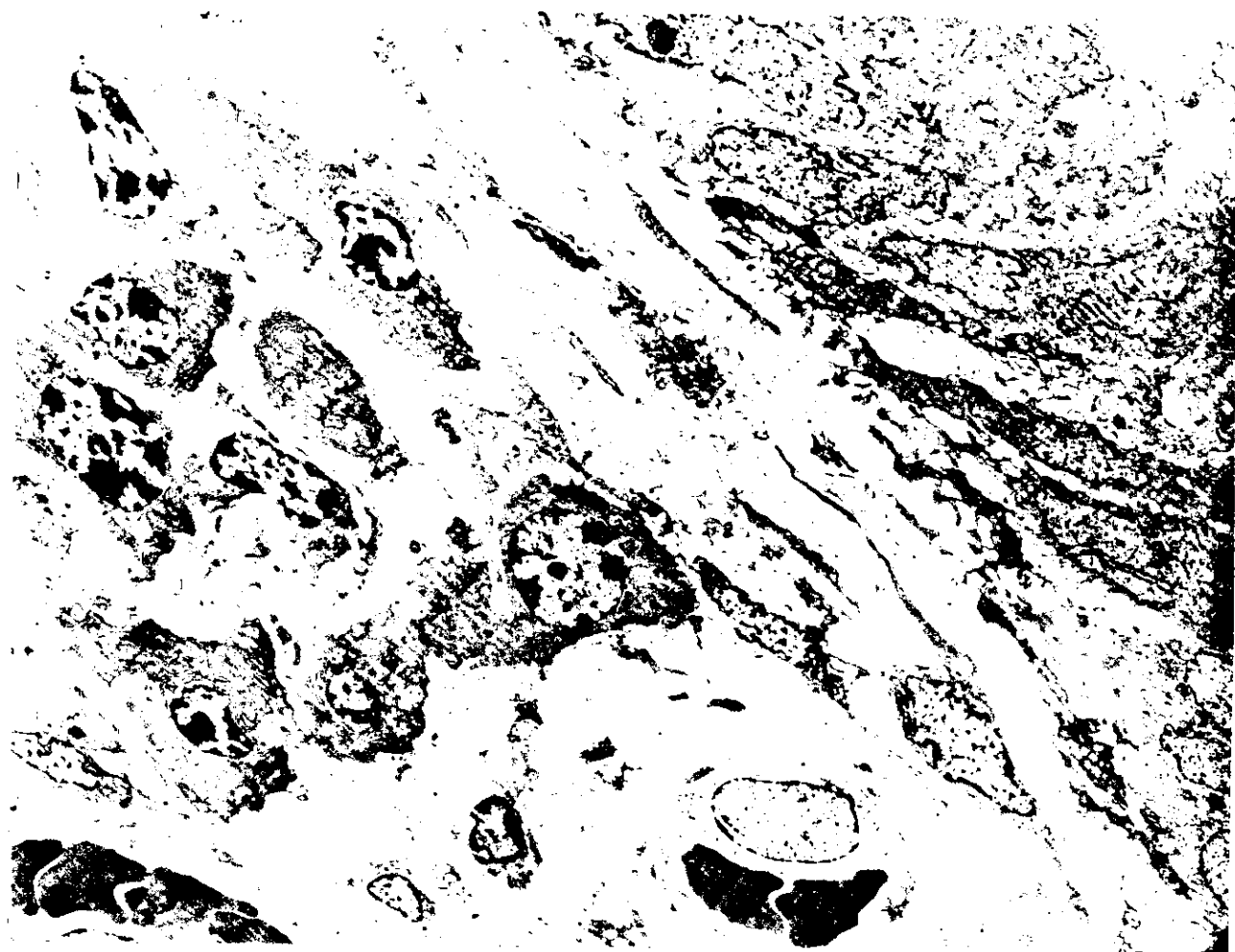


Figura 170. Células columnares con cambios mínimos, tales como vacuolización citoplasmática (asterisco) en la proximidad de una zona de metaplasia reparativa (Caso 31). x8400.

Figura 171. Glándula endocervical próxima a zona de reparación repleta de neutrófilos. x3150.

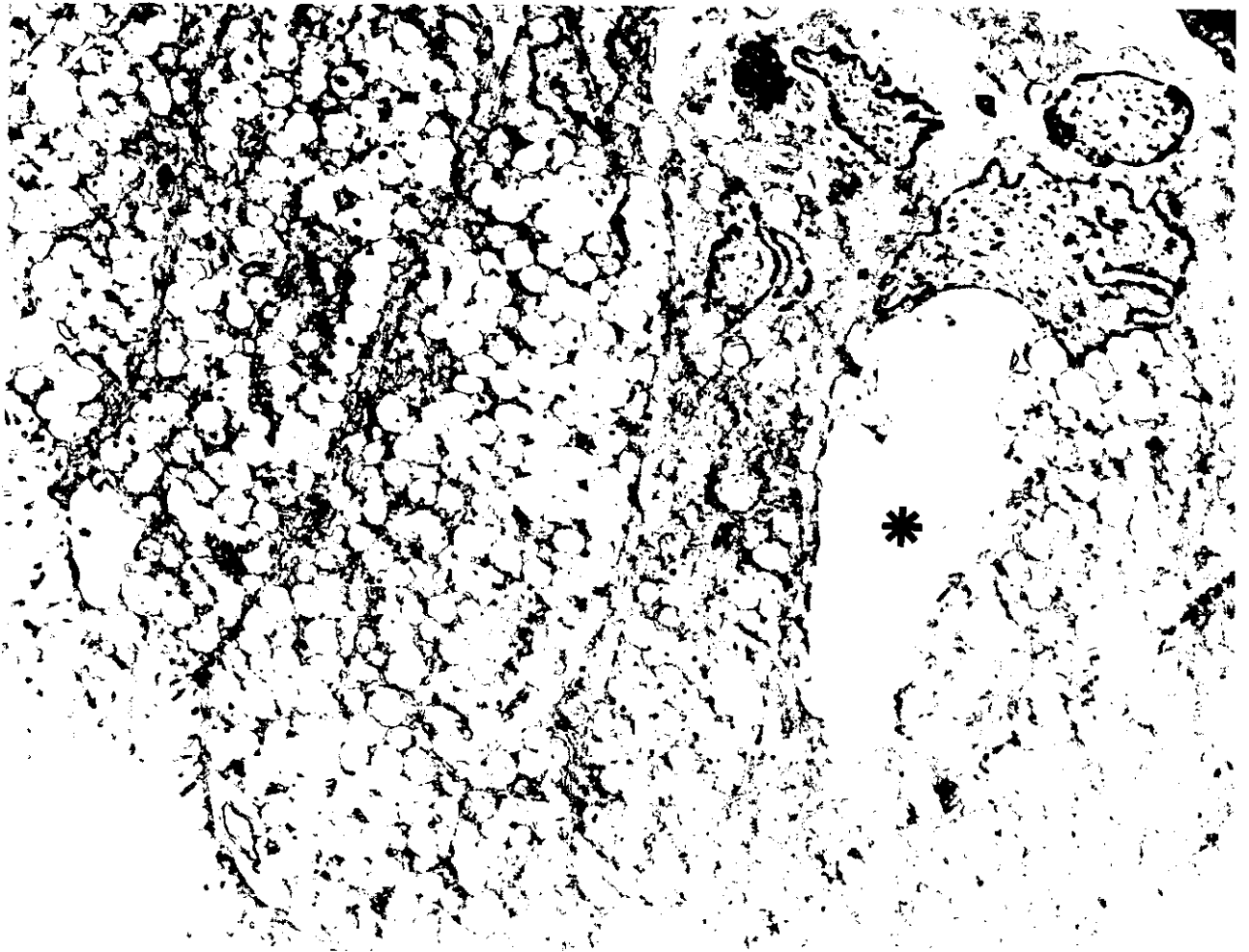
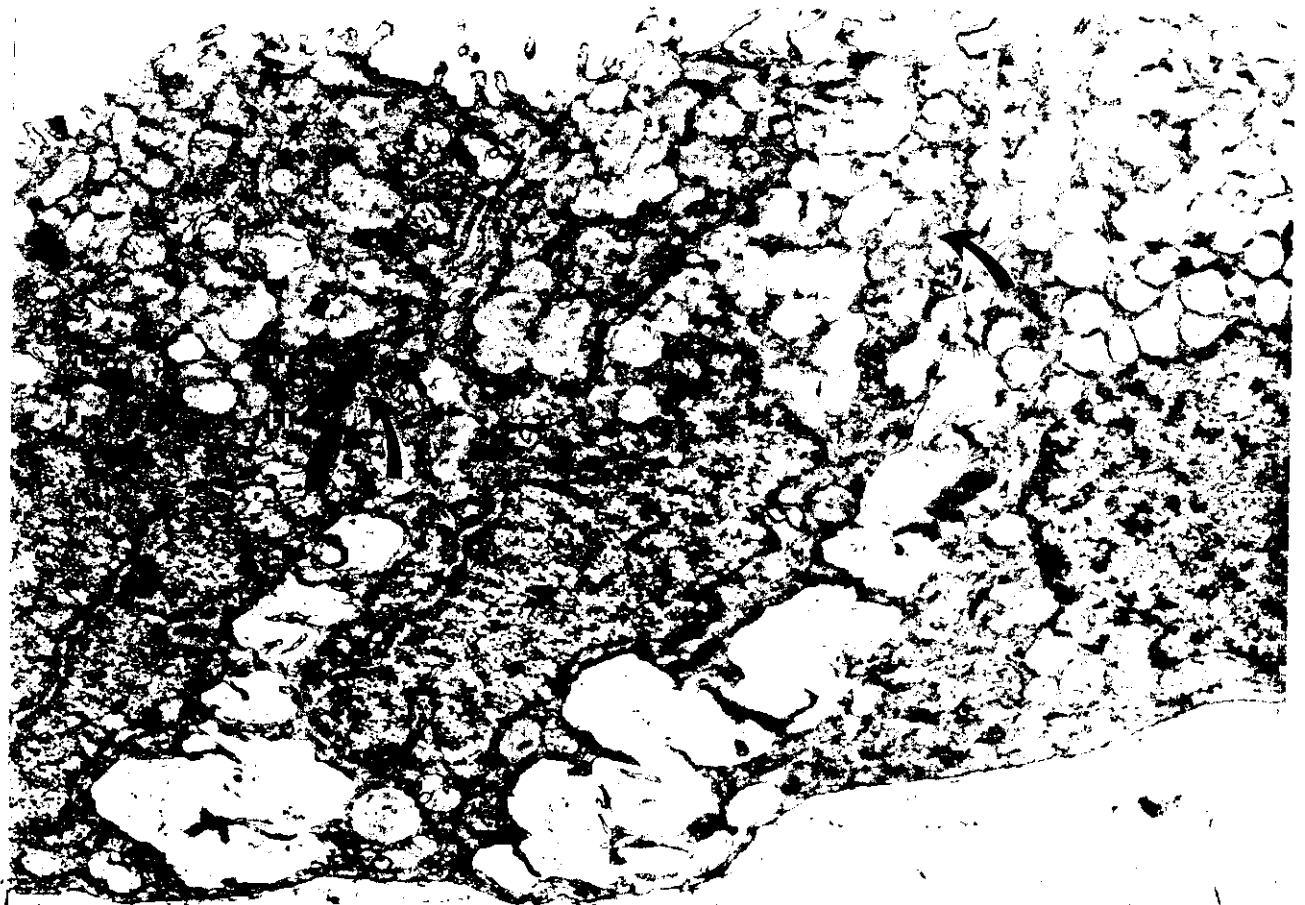


Figura 172. Epitelio glandular endocervical con cambios inflamatorios, próximo a una zona de reparación. x5250.

Figura 173. Cuerpos de inclusión microfilamentosos (flechas) en células endocervicales próximas a una zona de reparación en un caso con metaplasia escamosa y epidermización ortoplásica. x16800.



VIII. BIBLIOGRAFIA.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Fischel W. Beitræge zur morphologie der portio vaginalis uteri. Arch Gynaekol 1880; 16: 192-202. En: González-Merlo J. Diagnóstico precoz del cáncer genital femenino. Barcelona: Salvat Editores; 1981.
2. Williams J. Cancer of the uterus. Lewis, H.K. & Ltd, Londres, 1880. En: González-Merlo. Diagnóstico precoz del cáncer genital femenino. Barcelona: Salvat Editores, 1981.
3. Meyer R. Die erosion und pseudoerosion der erwachsenen: Arch. Gynaekol 1910; 91:658. En: Lejárcegui JA, González-Merlo Diagnóstico precoz del cáncer genital femenino. Barcelona: Salvat Editores. 1981.
4. Bonilla-Musoles F. Microscopía electrónica del cérvix uterino. Valencia: Editorial Facta, 1969.
5. Schneppenheim P, Hamperl H, Kaufmann C, Ober KG. Die beziehungen dессcheleimcepithels zum plattenepithel an der cervix uteri im lebensleuf der frau. Arch Gynaekol 1958; 190: 303-307.
6. Fluhmann CF. El cuello uterino y sus enfermedades. Barcelona: Salvat Editores, 1963.
7. González-Merlo J, Alarcón A, Martínez H, Clavero-Núñez, JA. El útero fetal. Acta Ginecológica 1963; 13:547-559.
8. Song J. The human uterus: Morphogenesis and Embryological basis for cancer. Springfield: C. Thomas, 1964.

9. Gruengagel HH. Plattenepithel-Zylinderepithel Grenze an der Portio Vaginalis Uteri Bei. Unreifen Neugeborenen, Säugungen und Kindern bis zu neun Jahren. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 1957; 68:465-496.
10. Pixley E. Morphology of the fetal and prepuberal cervicovaginal epithelium. En: Jordan JA, Singer A (eds). The cervix. London: W.B. Saunders Company Ltd, 1976.
11. Coppleson M, Reid B. Colposcopy. A scientific approach to the cervix in health and disease. Thomas, Springfield. 1971.
12. Crompton AC. The cervical epithelium during the menopause. En: Jordan JA, Singer A, editores. The cervix. London: Saunders, 1976.
13. Albertini A, Glatthaar E, Vogel A. Elektronenmikroskopische untersuchungen am atypischen portioepithel. Oncologia. (Basilea) 1955; 8, 2:185-194.
14. Ashworth CT, Luibel FJ, Sanders E. Epithelium of normal cervix uteri studied with electron microscopy and histochemistry. Amer J Obstet Gynecol 1960; 79:1149-1160.
15. Feldman F, Romney SL, Edgcomb J, Valentine T. Ultrastructure of normal, metaplastic, and abnormal human uterine cervix: Use of montages to study the topographical relationship of epithelial cells. Amer J Obstet Gynecol 1984; 150:573-587.
16. Ferenczy A, Winkler B. Anatomy and Histology of the Cervix. En: Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Third edition. Cap. 5. Nueva York: Springer-Verlag, 1987; 141-157.

17. Hackemann M, Grubb C, Hill KR. The ultrastructure of normal squamous epithelium of the human cervix uteri. J Ultrastr Res 1968; 22:443-457.
18. Jordan JA, Allen JM. Ultraestructura del epitelio cervical. En: González-Merlo J, Iglesias Guiu J, Burzaco I, eds. Avances en Obstetricia y Ginecología (4). Barcelona: Salvat Editores, 1978; 81-95.
19. Ludwig KS. Desarrollo normal y anormal de los genitales femeninos. En: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J (eds.). Ginecología y Obstetricia. Tomo I. Las funciones sexuales específicas de la mujer y sus trastornos. Barcelona: Salvat Editores, 1976; 67-87.
20. Meyer R. Zusammenfassende bemerkungen über die entwicklung des distalen endes der vagina und des hymens beim menschen; ein beitrag zur konstitutionellen embryologie. Zbl Gynäk 1937; 61:2846-2865. En: Ludwig K S. Desarrollo normal y anormal de los genitales femenino. Ginecología y Obstetricia. Tomo I. Barcelona: Salvat Editores; 1976.
21. Forsberg JG. Mitotic rate and autoradiographic studies on the derivation and differentiation of the epithelium in the mouse vaginal anlage. Acta Anat 1965; 62:266-282.
22. Orts Llorca F. Anatomía Humana. Tomo III. Barcelona: Edit. Científico Médica, 1972.
23. Krantz KE. The anatomy of the human cervix, gross and microscopic. En: The biology of the cervix. Chicago: University of Chicago, 1973; 57-69.
24. Ferenczy A. Benign Lesions of the Cervix. En: Kurman RJ, editor. Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract. Cap. 6. New York:

Springer-Verlag, 1982; 136-155.

25. Mateu-Aragonés JM. Atlas de colposcopia. Barcelona: Ed. Jims, 1973.

26. Rubio CA, Llatjós M. Kinetics of cell replication of the uterine cervix. I. Normal epithelium. Acta Cytol 1979; 23: 504-506.

27. González-Merlo, J.: Diagnóstico precoz del cáncer genital femenino. Barcelona: Salvat Editores, 1981.

28. Ruiter DJ, Mauw BJ, Beyer-Boon ME. Ultrastructure of normal epithelial cells in Papanicolaou-stained cervical smears. An application of a modified open-face embedding technique for transmission electron microscopy. Acta Cytol 1979; 504:507-515.

29. Ferenczy A, Richart RM. Scanning electron microscopy of the cervical transformation zone. Amer J Obstet Gynecol 1973; 115:151-157.

30. Singer A. Anatomy of the cervix and physiological changes of the epithelium. En: Fox H, editor. Haines and Taylor. Obstetrical and Gynaecological Pathology. 3th ed, cap. 6. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1987; 217-236.

31. Birbeck M S, Breathnach AS, Everall JD. An electron microscopic study of basal melanocytes and high level cells (Langerhans cells) in vitiligo. J Invest Dermatol 1961; 37:51-64.

32. Zwillenberg IO. The dendritic cell system and mast cells in non epidermal stratified squamous epithelium. Nature 1958; 181:1343-1344.

33. Younes MS, Robertson EM, Bencosme SA. Electron microscope observations on Langerhans cells in the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:397-403.
34. MacLean AB. Cervical healing and Langerhans' cells. *Br J Obstet Gynec* 1984; 91:1145-1148.
35. Caorsi I, Figueroa CD. Langerhans cells in squamous exocervical carcinoma: A quantitative and ultrastructural study. *Ultrast Pathol* 1984; 7:25-40.
36. Figueroa CD, Caorsi I. Ultrastructural and morphometric study of the Langerhans cell in the normal human exocervix. *J Anat* 1980; 131:669-682.
37. Morris HB, Gatter KC, Stein H, Mason D Y. Langerhans' cells in human cervical epithelium: An immunohistological study. *Br J Obstet Gynec* 1983; 90:400-411.
38. Breathnach AS, Goodwin E P. *J Anat* 1965; 99: 377. En: Younes MS, Robertson EM, Becosme SA. Electron microscope observations on Langerhans cells in the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:397-403.
39. Zellickson AS. *J Invest Dermatol* 1965; 44:201. En: Younes MS, Robertson EM, Bencosme SA. Electron microscope observations on Langerhans cells in the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:397-403.
40. Ferreira-Marques J. *Arch. Dermat.* 193:191. 1951. En: Younes MS, Robertson EM, Becosme SA. Electron microscope observations on Langerhans cells in the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:397-403.

41. Shelley WB, Juhlin L. The Langerhans cell: its origin, nature and function. *Acta Derm Venereol* 1978; 79:7-22.
42. Stingl G, Wolff-Schreiner EC, Pichler WJ. Epidermal Langerhans cells bear Fc and C3 receptors. *Nature* 1977; 268: 245-246.
43. Basset F. The Langerhans cell. *N Engl J Med* 1980; 303:113-119.
44. López Marín L, Fernández-Cid, A: El cuello uterino normal. En: *Patología del cuello uterino. Clínica ginecológica*, 5/1 A. Barcelona: Salvat Editores, 1980; 1-27.
45. Fernández-Cid A, López Marín L. Citopatología del cuello displásico. En: *Patología del cuello uterino. Clínica Ginecológica* 5/1. Barcelona: Salvat Editores, 1980; 68-103.
46. Bonilla-Musoles F, Forteza Vila J, Barberá Guillem E. Ultraestructura del endocérnix. *Rev Esp Obstet Ginec* 1968; 27: 71-77.
47. Laguens RP, Lagrutta J, Koch, OR, Quijano F. Fine structure of human endocervical epithelium. *Amer J Obstet Gynecol* 1967; 98:773-780.
48. Lawrence WD, Shingleton HM. Early Physiologic squamous metaplasia of the cervix. Light and electron microscopic observations. *Amer J Obstet Gynecol* 1980; 137:661-671.
49. Vanrell JA. Ultraestructura del endocérnix humano. Estudio comparativo en las distintas fases del ciclo genital. *Acta Ginecológica* 1970, 21:279-306.

50. Chapman GB, Mann EC, Wegryn R Hull Ch. The ultrastructure of human cervical epithelial cells during pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol* 1964; 88:3-16.

51. Nilsson O, Westmann A. The ultrastructure of epithelial cells of the endocervix during the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynec Scand* 1961; 40:223-233.

52. Hay ED. Epitelio. En Greep RO, Weiss L, editores. *Histología*. Barcelona: Editorial "El Ateneo", 1975; 89-116.

53. Danforth DN. The fibrous nature of the human cervix and its relation to the isfhmie segmen in gravid and nongravid uteri. *Amer J Obstet Gynecol* 1947; 53:541.

54. Danforth DN, Chapman JCF. The incorporation ot he isthmus uteri. *Amer J Obstet Gynec* 1950; 59:979.

55. Fernández-Cid A. Cuello uterino normal. En: Dexeus S, Lopez-Marín L, Labastida R, Cararach M, eds. *Tratado y atlas de patología cervical. Colposcopia, microcolpohisterocopia*, cap 4. Barcelona: Salvat, 1989; 29-55, .

56. Lejárcegui JA, González-Merlo J. Cuello normal, epitelio cilíndrico y zona de transición. En: González-Merlo J, editor. *Diagnóstico precoz del cáncer genital femenino*. Barcelona: Salvat Editores. 1981.

57. Fluhmann CF. The histogenesis of the squamous cell metaplasia of cervix and endometrium. *Surg Gynec Obstet* 1953; 97:45-48.

58. Barcellos JM, Nahoum JC. Cuello uterino. Concepto de cuello normal y de tercera mucosa. *Acta Ginecológica* 1965; 16:315-326.
59. Richart R M. Cervical intraepithelial neoplasia. En: *Pathology annual*. Appleton-Century-Crofts. 1973; 301-328.
60. González-Merlo J, Puig-Tintoré L M, Lejárcegui JA. Conducta en las lesiones premalignas. En: González-Merlo J, Iglesias Guiu J, Burzaco I, editores. *Avances en Obstetricia y Ginecología*. Barcelona: Salvat Editores, 1978; 129-145.
61. Kern G. y Kern-Bontke E.: Ectropión de la mucosa del cuello uterino. En: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J., eds. *Obstetricia y Ginecología Tomo III. Ginecología especial*. Barcelona: Salvat Editores, 1979; 135-146.
62. Crompton AC. Quoted in epithelial abnormalities of the cervix uteri. En: Laugley IA y Crompton AC, eds. *Recent Results in Cancer Research N. 40*. Berlín: Springer Verlag, 1973.
63. Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynec* 1975; 82:81-99.
64. Coppleson M, Reid SA. Colposcopic Study of the Cervix during pregnancy and the puerperium. *J Obstet Gynec Comm* 1966; 73:575-585.
65. Singer A. Modificaciones del epitelio cervical durante la gestación. En: González-Merlo J, Iglesias Guiu J, Burzaco I, eds. *Avances en Obstetricia y Ginecología (4)*. Barcelona: Salvat, 1978; 1-15.

66. Auerbach SH, Pund ER. Squamous metaplasia of the cervix uteri. *Amer J Obstet Gynecol* 1945; 49:207-213.
67. Carmichael R, Jefferson BL. Basal cells in the epithelium of the human cervical canal. *J Path Bact* 1939; 49:63-68.
68. Eicholz P. Experimentelle Untersuchungen über die epithel metaplasie. Inaugural Dissertation, Königsber. 1902. En: González-Merlo J. Diagnóstico precoz del cáncer genital femenino. Barcelona: Salvat, 1981.
69. Rosenthal AH, Hellman LM. The epithelial changes in the fetal cervix including the role of the reserve cells. *Amer J Obstet Gynecol* 1952; 64:260-275.
70. González-Merlo J. El cuello uterino. Anatomía patológica, citología y colposcopia. Barcelona: Salvat Editores, 1974.
71. Minh HN, Lecomte D, Smadja A, Orcei L, Coupez F. A hypothesis on the origin of the subcylindrical reserve cells of the endocervix. *Path Res Pract* 1981; 172:88-98.
72. Hellman LM, Rosenthal AH, Kistner RW, Gordon R. Some factors influencing the proliferation of the reserve cells in the human cervix. *Amer J Obstet Gynecol* 1954; 67: 899-914.
73. Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. Part 2. Histochemical, autoradiographic and pH study. *Aust N Z J Obstet Gynec* 1967b; 7:136-143.

74. Gould PR, Barter RA, Papadimitriou JM. An ultrastructural, cytochemical, and autoradiographic study of the mucous membrane of the human cervical canal with reference to subcolumnar basal cells. *Am J Pathol* 1979; 95:1-10.
75. Burghardt E. Diagnóstico histológico precoz del carcinoma de cuello uterino. Salvat editores, Barcelona, 1973.
76. Casanova L. Citopatología del cuello reparativo. En: Clínica Ginecológica. Patología del cuello uterino 5/1. Salvat Editores. Barcelona: 1980; 46-67.
77. González-Merlo J, Ausin J, Lejárcegui JA, Marquez M. Regeneration of the ectocervical epithelium after its destruction by electrocauterization. *Acta Cytol* 1973; 17:366-371.
78. Sharp GLM, Cordiner JW, Lesley Murray E, More IAR. Healing of cervical epithelium after laser ablation of cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1984; 37:611-615.
79. Hasegawa T, Tsutsui F, Kurihara S. Cytomorphologic study on the atypical cells following cryosurgery for the treatment of chronic cervicitis. *Acta Cytol* 1975; 19:533-537.
80. Lang WR, Aponte GE. Epithelial regeneration of the human uterine cervix. *Amer J Obstet Gynecol* 1965; 91:657-664.
81. Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. Part 1. Histological and colposcopic study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1967; 7:125-135.

82. Dexeus S, Lopez-Marín L. Terminología colposcópica. En: Dexeus S, Lopez-Marín L, Labastida R, Cararach M, eds. Tratado y atlas de patología cervical. Colposcopia, microcolpohisteroscopia. Cap. 3. Barcelona: Salvat, 1989; 21-27.
83. Vesterinen EH, Carson J, Walton LA, Collier AM, Pagano JS. Human ectocervical and endocervical epithelial cells in culture: A comparative ultrastructural study. Am J Obstet Gynecol 1980; 137:681-686.
84. Jordan JA. Scanning electron microscopy of the physiological epithelium. En: Jordan JA, Singer A, editores. The cervix. London: W. B. Saunders Company Ltd, 1976; 44-50.
85. Shingleton HM, Lawrence WD. Transmission electron microscopy of the physiological epithelium. En: Jordan JA, Singer A, eds. The cervix. London: Saunders, 1976; 36-74.
86. Schellhas HF. Cell renewal in the human cervix uteri. Amer J Obstet Gynec 1969; 104:617-632.
87. Dougherty CM. The epithelium-stroma junction in the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1961; 81:911-925.
88. Dougherty CM, Low FM. The fine structure of the basement membrane of the uterine cervical epithelia. Observations with the electron microscope. Amer J Obstet Gynecol 1958; 76:839-850.
89. Twiggs LB, Clark BA, Okagaki T. Basal cell pseudopodia and the degree of maturation of squamous metaplasia of the uterine cervix: A morphometric quantification. Am J Obstet Gynecol 1983; 146:69-74.

90. Ruiter DJ, Boon ME. Atypical indifferent (reserve) cells in the cervical epithelium and their exfoliative pattern. *Acta Cytol* 1982; 26:292-298.

91. Danforth DN. The distribution and functional activity of the cervical musculature. *Amer J Obstet Gynec* 1954; 68:1261.

Continúa...

ITULAD "Máquina de Reparación
central eléctrica especial atención a de infraestructura"
DE LA QUE ES AUT. DE UN RICARDO J. GARCIA
BARCELONA

OBTUVO POR LA CALIFICACION DE APTO CON LAUDE

Madrid, 16 de FEBRERO de 1972 UNANIMIDAD

El Presidente,

[Signature]

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

[Signature]

El Vocal,

[Signature]

El Vocal Secretario,

[Signature]